



УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП
ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ
ВТОР ЦИКЛУС СТУДИИ
Специјализација за хемиско-биохемиска лабораторија

Влатко Николовски

ДИЈАГНОСТИКА НА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 КАЈ
ОБЕЗНИ ПАЦИЕНТИ

- СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ ТРУД -

Штип, Март 2014 година

Комисија за оценка и одбрана:

Претседател: Проф д-р Биљана Ѓорѓеска

Универзитет „Гоце Делчев“, Штип

Факултет за медицински науки

Член: Проф д-р Милка Здравковска

Универзитет „Гоце Делчев“, Штип

Факултет за медицински науки

Член: Доцент д-р Татјана Рушковска

Универзитет „Гоце Делчев“, Штип

Факултет за медицински науки

Датум на одбрана: 28.03.2014

Им изразувам голема благодарност на моите родители кои веруваа во мене и ми помогнаа во одговорите на вистинските животни прашања.

Исто така, ја изразувам мојата огромна благодарност до мојот ментор доц. д-р Татјана Рушковска и до д-р Жанета Поповска - Димова од ПЗУ „Ендомед” – Скопје, за несебичната, пред сè, стручна помош и професионалната посветеност при изработката на овој труд.

Огромна благодарност и до Авицена лабораторија – Скопје, што ја овозможија изработката на овој специјалистички труд.

ДИЈАГНОСТИКА НА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 КАЈ ОБЕЗНИ ПАЦИЕНТИ

Апстракт

Дијабетес мелитус, или накратко само дијабетес, е група на метаболни заболувања каде се среќава покачен шеќер - хипергликемија, поради тоа што панкреасот не продуцира доволно инсулин или поради тоа што клетките во организмот не реагираат на инсулинот кој се создава. Класичните симптоми кои се јавуваат како последица на покачениот шеќер во крвта се: полиурија - зголемено мокрење, полидипсија - зголемена потреба за вода и полифагија - зголемено внесување храна.

Трите главни типа дијабетес мелитус се: дијабетес мелитус тип 1, дијабетес мелитус тип 2 и гестациски дијабетес.

Дијабетес мелитус тип 2 се карактеризира со високо ниво на глукоза во крвта поради инсулинска резистенција и релативна инсулинска дефициенција. Ова е спротивно на дијабетес мелитус тип 1 каде постои апсолутна инсулинска дефициенција која се јавува поради деструкција на β -клетките од островцата на панкреасот или гестацискиот дијабетес каде покаченото ниво на глукоза во крвта е поврзано со бременоста.

Се смета дека обезноста е основна причина за појава на тип 2 дијабетесот кај лица кои се генетски предиспонирани кон болеста.

Во последните 50 години стапката на тип 2 дијабетес значително се зголеми паралелно со обезноста, па така во 2010 година имало околу 285 милиони заболени, за разлика од 1985 година кога имало околу 30 милиони заболени во светот. Високото ниво на глукоза подолгорочно може да предизвика хронични компликации кај пациентите со заболувања како што се: срцеви заболувања, мозочен удар, дијабетична ретинопатија каде има оштетување на видот, оштетување на бубрезите со потреба за дијализа, слаба циркулација во екстремитетите, која води и до ампутации. Акутната компликација на кетоацидоза, која се појавува кај тип 1 дијабетесот, кај овој тип

дијабетес е доста ретка. Сепак, може да се јави некетонска хиперосмоларна кома.

Светската здравствена организација ја дефинира шеќерната болест или дијабетесот (како тип 1, така и тип 2) како еднократно читање на покачено ниво на глюкоза во крвта следено со симптоми, односно, како зголемени вредности во текот на две мерења:

- Глюкоза во плазмата на гладно ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) или
- Глюкоза во плазмата $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL), која се утврдува со орален тест за толеранција на глюкоза, кој се мери два часа по оптоварување со 75 g глюкоза во раствор.

Во 2009 година, Меѓународниот експертски комитет во кој беа вклучени претставници од Американската асоцијација за дијабетес (ADA – American Diabetes Association), Интернационалната федерација за дијабетес и Европската асоцијација за проучување на дијабетес препорачаа употреба на гликозилираниот хемоглобин A1c (HbA_{1c}) за дијагностицирање дијабет заедно со останатите лабораториски испитувања кои се правела до тогаш со праг на вредност на (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$.

Тип 2 дијабетесот најпрво се контролира со физичка активност и измени во исхраната. Доколку со овие мерки не се намали нивото на глюкоза во крвта, тогаш е потребна медикаментозна терапија, како што е метформин или пак давање инсулин.

Клучни зборови: обезност, инсулинска резистенција, гликозилиран хемоглобин

DIAGNOSTICS OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 IN OBESE PATIENTS

Abstract

Diabetes mellitus, or simply diabetes, is a group of metabolic diseases in which a person has high blood sugar, either because the pancreas does not produce enough insulin, or because cells do not respond to the insulin that is produced. This high blood sugar produces the classical symptoms of polyuria (frequent urination), polydipsia (increased thirst) and polyphagia (increased hunger).

The three main types of diabetes mellitus are: diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2 and gestacional diabetes.

Diabetes mellitus type 2 is characterized by high blood glucose in the context of insulin resistance and relative insulin deficiency. This is in contrast to diabetes mellitus type 1 in which there is an absolute insulin deficiency due to destruction of islet cells in the pancreas and gestational diabetes mellitus that is a new onset of high blood sugars in associated with pregnancy.

Obesity is thought to be the primary cause of type 2 diabetes in people who are genetically predisposed to the disease.

Rates of type 2 diabetes have increased markedly over the last 50 years in parallel with obesity: As of 2010 there are approximately 285 million people with the disease compared to around 30 million in 1985. Long-term complications from high blood sugar can include heart disease, strokes, diabetic retinopathy where eyesight is affected, kidney failure which may require dialysis, and poor circulation in the limbs leading to amputations. The acute complication of ketoacidosis, a feature of type 1 diabetes, is uncommon. However, nonketotic hyperosmolar coma may occur.

The World Health Organization definition of diabetes (both type 1 and type 2) is for a single raised glucose reading with symptoms, otherwise raised values on two occasions, of either:

- fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) or

- with a glucose tolerance test, two hours after the oral dose a plasma glucose ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL).

In 2009 an International Expert Committee that included representatives of the American Diabetes Association (ADA), the International Diabetes Federation (IDF), and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) recommended that a threshold of $\geq 6.5\%$ HbA_{1c} should be used to diagnose diabetes. Threshold for diagnosis of diabetes is based on the relationship between results of glucose tolerance tests, fasting glucose or HbA_{1c} and complications such as retinal problems.

Type 2 diabetes is initially managed by increasing exercise and dietary modification. If blood glucose levels are not adequately lowered by these measures, medications such as metformin or insulin may be needed.

Key words: obesity, insulin resistance, glucated hemoglobin

СОДРЖИНА

ВОВЕД (INTRODUCTION.....	11
1. ПОИМ И КАРАКТЕРИСТИКИ НА ШЕЌЕРНАТА БОЛЕСТ – DIABETES MELLITUS	13
1.1. МЕТАБОЛИЗАМ НА ГЛУКОЗАТА ВО ОРГАНИЗМОТ.....	18
1.2. ПРИЧИНИТЕЛИ И РИЗИК-ФАКТОРИ ЗА ПОЈАВА НА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС (DIABETES MELLITUS).....	24
1.2.1. <i>Генетски фактори.....</i>	<i>24</i>
1.2.2. <i>Дебелина (гојазност, обезност)</i>	<i>24</i>
1.2.3. <i>Болести</i>	<i>24</i>
1.2.4. <i>Бременост</i>	<i>25</i>
1.2.5. <i>Лекови</i>	<i>25</i>
1.2.6. <i>Останати фактори</i>	<i>25</i>
1.2.7. <i>Стадиуми на дијабетес мелитус</i>	<i>26</i>
1.2.8. <i>Патолошка физиологија на дијабетес мелитус.....</i>	<i>27</i>
2. КЛАСИФИКАЦИЈА НА ШЕЌЕРНАТА БОЛЕСТ – DIABETES MELLITUS ...	29
2.1. ИНСУЛИНОЗАВИСЕН ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС (DIABETES MELLITUS) ТИП 1	30
2.1.1. <i>Симптоми на тип 1 дијабетес мелитус</i>	<i>31</i>
2.2. НЕИНСУЛИНОЗАВИСЕН ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 КАЈ НЕГОЈАЗНИ ПАЦИЕНТИ .	31
2.3. MODY (MATURITY ONSET DIABETES OF YOUTH) - ДИЈАБЕТЕС НА ВОЗРАСНИТЕ ВО МЛАДИТЕ ГОДИНИ.....	32
2.4. НАМАЛЕНА ГЛУКОЗНА ТОЛЕРАНЦИЈА (IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE - IGT)	33
2.5. ГЕСТАЦИСКИ ДИЈАБЕТЕС	33
3. НЕИНСУЛИНОЗАВИСЕН ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС (DIABETES MELLITUS) ТИП 2 КАЈ ОБЕЗНИ (ГОЈАЗНИ) ПАЦИЕНТИ.....	36
3.1. ДЕФИНИЦИЈА И РИЗИК-ФАКТОРИ ЗА ПОЈАВА НА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2	36
3.2. ДЕБЕЛИНАТА КАКО РИЗИК-ФАКТОР ЗА ПОЈАВА НА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 И ДРУГИ ЗАБОЛУВАЊА	38
3.3. КАРАКТЕРИСТИКИ НА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 КАЈ ОБЕЗНИ ПАЦИЕНТИ	48
3.4. КОМПЛИКАЦИИ ОД ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 КАЈ ОБЕЗНИ ПАЦИЕНТИ	52

4. ДИЈАГНОСТИЧКИ ПОСТАПКИ ПРИ ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 КАЈ ОБЕЗНИ ПАЦИЕНТИ	56
4.1. Одредување на глукоза во крвта на гладно – FASTING PLASMA GLUCOSE (FPG)59	
4.2. Орален глукоза толеранс тест – ОГТТ	62
4.3. Случајна (рандом) гликемија.....	64
4.4. Гликозилиран хемоглобин (HbA _{1c}).....	64
4.5. Квантитативно ин витро одредување на холестерол во серум или плазма со ензимска метода	70
4.6. Одредување триглицериди во серум или плазма со ензимска метода...	75
4.7. Одредување ХДЛ (HDL) холестерол со акцелератор селективна метода	79
5. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	81
6. МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЧКАТА РАБОТА	82
7. РЕЗУЛТАТИ	85
8. ДИСКУСИЈА.....	115
ЗАКЛУЧОК.....	122
КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)	125

ВОВЕД (INTRODUCTION)

Шеќерна болест или **дијабетес** (лат. *Diabetes mellitus*) е хронично системско пореметување на метаболизмот, кое се карактеризира со хипергликемија, т.е. трајно зголемување на нивото на глюкоза во крвта. Генерално е условен од наследни фактори, а настанува како последица на намалено излучување или намалено биолошко дејство на хормонот инсулин, односно во комбинација на овие два фактора. Тој недостаток ја попречува размената на јаглехидрати, масти и белковини во организмот (што се манифестира со карактеристични тегоби), а по подолго време влијае и на структурата и функцијата на крвните садови, нервите и другите витални органи и органски системи.

Типичната тријада на симптоми кои се карактеристични кај дијабетесот се: **полидипсија** - зголемена потреба за вода, **полифагија** - зголемено внесување храна и **полиурија** - зголемено мокрење. Овие три знака во литературата се познати како „ЗП“ (ЗР) знаци (polydipsia, polyphagia, polyuria).

Класификацијата на дијабетесот вклучува четири клинички класи:

- Дијабетес мелитус тип 1,
- Дијабетес мелитус тип 2,
- Гестациски дијабетес мелитус и
- Други типови дијабетес.

Дијабетес мелитус тип 2 се карактеризира со инсулинска резистенција и повеќе е релативен, отколку апсолутен инсулински дефицит. Околу 90% на случаите со дијабетес се дијабетес тип 2. Мошне битен е и податокот во кој речиси 80% од заболените од тип 2 дијабетес се со прекумерна телесна тежина со предоминантна распределба на масното ткиво во абдоминалната регија, т.е. околу stomакот и колковите, а дебелината сама по себе предизвикува одреден степен на инсулинска резистенција. Постои и генетска predisпозиција за неговата појава. Дијабетес мелитус тип 2 често останува

недијагностициран подолг период, бидејќи хипергликемијата најчесто се развива постепено и не ги дава карактеристичните симптоми. Но, кај пациентите постои ризик за развој на микроваскуларни и макроваскуларни компликации.

Токму овие фактори ја нагласуваат актуелноста на темата за подлабоко истражување на постапките за навремено дијагностицирање на дијабетесот кај ризичните групи пациенти.

1. ПОИМ И КАРАКТЕРИСТИКИ НА ШЕЌЕРНАТА БОЛЕСТ – DIABETES MELLITUS

Кај здравите организми екстрацелуларното количество на глюкоза е константно и се движи од 60-180 mg/dL (3.3-10.0 mmol/L). Глюкозата (шеќерот) во крвта служи како енергија или гориво за работа, раст и живот на клетките во сите делови на организмот. Таа потекнува од храната која секојдневно ја внесуваме во организмот. Глюкозата од цревата влегува во крвта, па така доаѓа до сите клетки. Битна улога во процесот на искористување на глюкозата во клетките и нејзино претворање во енергија има инсулинот, хормон на панкреасот. Поради тоа, групираниите клетки во панкреасот, таканаречени Лангерхансови островца, кои ги лачат хормоните инсулин и глюкагон претставуваат есенцијален регулаторен систем на глюкозната хомеостаза.

Хипергликемијата претставува зголемено количество на глюкоза во крвта, а во комбинација со определени клинички симптоми се дијагностицира како шеќерна болест или diabetes mellitus.

Хипогликемијата може да биде предизвикана од најразлични фактори и обично се јавува кога концентрациите на глюкозата во крвта се пониски од 50 mg/dL (2.8 mmol/L).

Шеќерна болест или **дијабетес** (лат. *diabetes mellitus*) е хронично системско пореметување на метаболизмот [1], кое се карактеризира со хипергликемија, т.е. трајно зголемување на нивото на глюкоза во крвта. Генерално е условен од наследни фактори [2], а настанува како последица на намалено излучување или намалено биолошко дејство на хормонот инсулин, односно, во комбинација на овие два фактора. Според дефиницијата на СЗО, шеќерната болест претставува синдром на хронична хипергликемија што настанува како резултат на недоволно ниво на инсулин во крвта од една страна, или пак неможност клетките во човековиот организам да го користат инсулинот за искористување на глюкозата како храна [3]. Тој недостаток ја попречува размената на јаглехидрати, масти и белковини во организмот (што

се манифестира со карактеристични тегоби), а по подолго време влијае и на структурата и функцијата на крвните садови, нервите и другите витални органи и органски системи.

Дијабетесот денес се вбројува меѓу најчестите ендокринолошки заболувања, со тенденција на зголемен пораст (особено во развиените земји на светот). Тоа е последица на модерниот стил на живот и зголемениот број надворешни етиолошки предизвикувачи, меѓу кои особено се издвојува претераниот вишок на килограми. Во светски рамки се смета дека има над 200 милиони луѓе со дијабетес, а според Меѓународната дијабетичка федерација овој број ќе достигне 350 милиони до 2025 година. Во сите развиени општества дијабетесот е рангиран меѓу водечките причини за слепило, бубрежна инсуфициенција и ампутација на долните екстремитети. Околу 70-80% од луѓето со дијабетес умираат од кардиоваскуларни болести.

Дијабетесот е четврта или петта причина за смрт во развиените земји, а како епидемија се шири како во земјите во транзиција така и во земјите во развој.

И во Република Македонија дијабетесот е многу често заболување од кое страдаат околу 120.000 лица [4]. Се проценува дека околу 65% од жителите на Македонија на возраст од 20 до 74 години имаат зголемена телесна тежина.

Шеќерната болест најчесто се јавува во поодмината животна возраст како последица на општите дегенеративни и склеротични промени во организмот (кои го зафаќаат и панкреасот), а кај младите лица може да настане поради генетски пореметувања или оштетувања на панкреасот кај одредени заразни заболувања.

Зборот *дијабетес* прв го употребил Деметрије од Аполонија околу 200 година п.н.е. [5]. Тој е изведен од грчкиот збор διαβαίνειν, кој во превод значи „тече низ“, што одговара на една од главните симптоми на оваа болест – непрестајно земање течности и прекумерна продукција на урина. Во 1675 година Томас Вилис на постоечкиот назив го додал зборот *mellitus*, кој е изведен од латинскиот јазик и во превод значи „сладок“ (ова е поврзано со

слаткиот вкус на урината кај заболениите личности). Метју Добсон во 1776 докажал дека слаткиот вкус потекнува од присуството на шеќер во крвта и мокрачата на дијабетичарите [6].

Зборот дијабетес обично се однесува на заболениите од дијабетес мелитус, иако постојат и други состојби кои во своето име го содржат префиксот дијабетес. Меѓу нив е најпознато заболувањето дијабетес инсипидус (*diabetes insipidus*) за кое не е карактеристичен слаткиот вкус на урината, а кое најчесто настанува по оштетување на бубрезите или хипофизата.

Ова заболување е познато повеќе од 3.500 години. Прв пат е опишано на староегипатски папирус кој е откриен во 1862 година во гробница во околината на Теба. Неговата содржина во 1878 година ја дешифрирал германскиот египтолог Георг Еберс и дијабетесот во него е опишан како болест која се одликува со силна жед, и често и обилно мокрење. Записите на санскритскиот јазик (околу 500 година п.н.е.) ја опишуваат како „медена мокрача“, а шеќерната болест се споменува и во голем број други записи на лекари од претхристијанскиот период. Во почетокот на I век римскиот лекар Целзије ги опишал болните со симптоми на дијабетес, а еден век подоцна античкиот лекар Аретеј од Кападокије во своите записи детаљно го опишал ова заболување. Персискиот лекар и филозоф Авицен во XI век ја опишал дијабетската гангрена, а подоцна е воочено дека кај заболениите од дијабетес често се јавуваат чирови и туберкулоза. Прочуениот лекар Парацелзус во XIV век пронашол кристали во мокрачата на дијабетичарите, но не ја открил и природата на тие кристали. Тој мислел дека причина за болеста е „големата топлина во бубрезите“. Англискиот лекар Томас Сиденхајм во XV век ја изнел теоријата дека шеќерната болест настанува „како последица на нецелосно варење на хилусот во крвта, при што се излучуваат неасимилирани состојки“. Неговиот сонародник Мортон кон крајот на XVII век констатирал дека во прашање е наследно заболување. Италијанскиот анатом Ѓовани Батиста Моргањи во XVIII век во својата книга „За средиште и причини за болеста“ запишал дека дијабетес е заболување со непознато средиште (лат. *Morbus in sede incerto locus*). Дури подоцна е откриена улогата на панкреасот во настанокот на шеќерната болест благодарение на работата на Швајцарецот

Јохана Конрада Брунера (кој на кучињата им го отстранувал панкреасот и така предизвикувал симптоми на дијабетес), Французинот Клод Бернар (кој ги поставувал темелите на експерименталната физиологија и ги проучувал црниот дроб и панкреасот) и Германецот Паул Лангерханс [5].

И покрај фактот дека за неа се знаело релативно долго, шеќерната болест за прв пат експериментално е изучена и опишана кон крајот на XIX век [7]. Откривачката улога и значењето на панкреасот во настанокот на дијабетесот е препишано на научниците Јозеф фон Меринг и Оскар Минковски. Тие во 1889 година откриле дека кај кучињата на кои им е отстранет панкреасот набрзо ги развиваат сите знаци и симптоми на шеќерната болест и дека потоа кучињата брзо умираат [8]. Сер Едвард Алберт Шарпеј во 1910 навестил дека кај заболените од дијабетес недостасува една од супстанциите кои ги продуцира панкреасот и тој предложил да ја наречат *инсулин*. Тој назив е изведен од латинскиот збор, *insula* кој во превод значи „остров“, што се однесува на фактот дека инсулинот се создава во бета-клетките на Лангерхансовите островчиња во панкреасот [7].

Ендокрината улога на панкреасот во метаболизмот, како и вистинското откривање на инсулинот, не се расветлени до 1921 кога сер Фредерик Грант Бантинг и Чарлс Херберт Бест докажале дека кај кучињата без панкреас дијабетесот може да се спречи со давање екстракти од Лангерхансовите островчиња на здравите кучиња [9]. Бантинг, Бест и соработниците (посебно хемичарот Колип) успеале да го изолираат инсулинот од панкреасот на некое говедо на Универзитетот во Торонто, што во 1922 година овозможило негова примена во терапијата за шеќерната болест. Една година подоцна, Бантинг и директорот на лабораторијата МекЛауд за ова откритие добиле Нобелова награда. Тие откритието го заштитиле со патент, но овозможиле негова употреба без каков било надомест, што допринело за брзо ширење на примената на инсулинот за терапијата на оваа болест низ светот.

Фредерик Бантинг и Чарлс Бест со своето револуционерно откритие на инсулинот ја променија прогнозата на оваа до тогаш смртоносна болест. Во таа

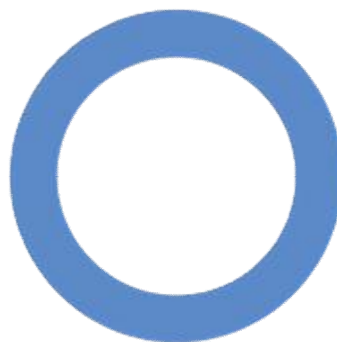
чест, роденденот на Фредерик Бантинг, 14 ноември е официјално прифатен за Ден на дијабетесот [10].



Слика 1. Бест и Бантинг

Figure 1. Best and Banting

Знакот составен од едноставен син круг беше усвоен од Здружението за дијабетес како официјално лого на Светскиот ден на дијабетесот. Кругот симболизира живот и здравје, а сината боја го симболизира небото кое ги обединува сите луѓе на светот и воедно е и бојата на знамето на ООН.



Слика 2. Син круг – симбол на дијабетес мелитус (Diabetes mellitus)

Figure 2. Blue circle – symbol of Diabetes mellitus

Разликата меѓу дијабетесот од тип 1 и тип 2 прв ја открил и објавил сер Херолд Персивал Химсворт во јануари 1936 година [11].

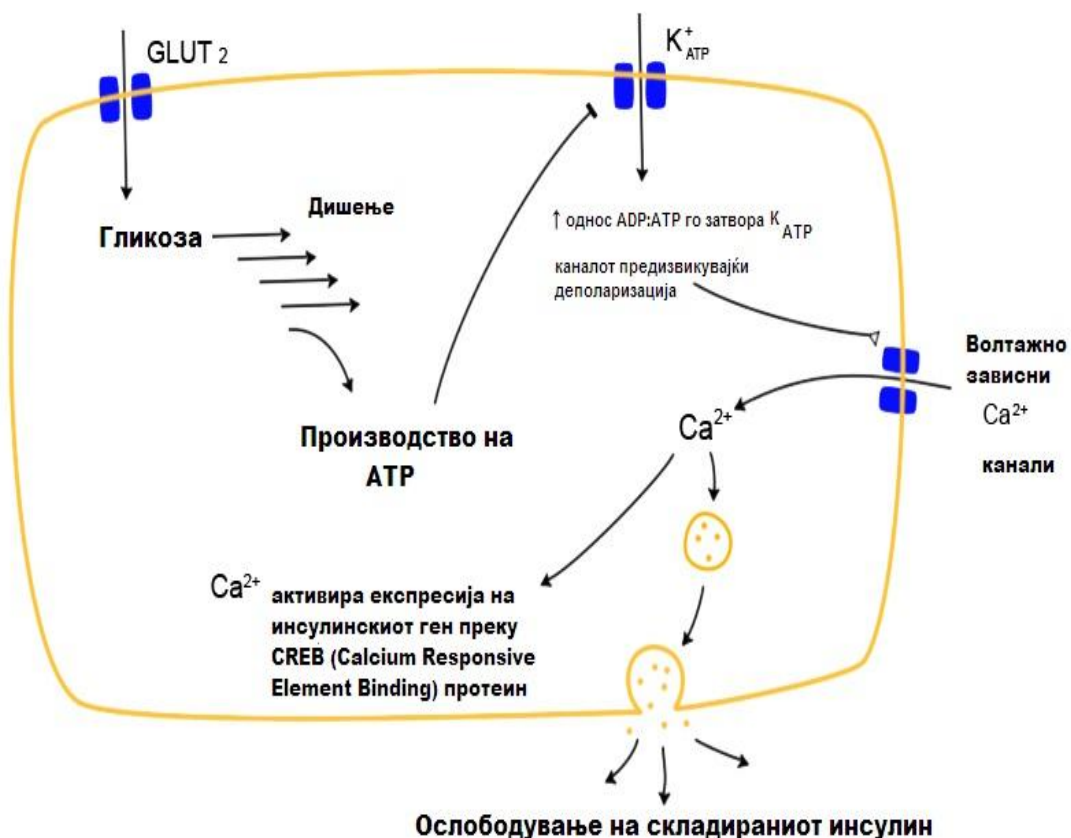
1.1. Метаболизам на глюкозата во организмот

Инсулинот е основниот хормон кој го регулира влегувањето на глюкозата од крвта во поголемиот број клетки (освен во централниот нервен систем). Неговиот недостаток или намален сензибилитет на рецепторите на клетките за инсулин има главна улога во настанувањето на разни облици на шеќерна болест.

Поголемиот дел од јаглехидрати кои ги внесуваме преку храната, во процесот на варењето се претвораат во моносахарид (прост шеќер) глюкоза и во тој облик доспеваат во крвта. Со крвната струја таа се пренесува до сите клетки на организмот и се користи како извор на енергија, се депонира како гликоген или се складира како масно ткиво. Кога количината на глюкоза ќе достигне одредено ниво во крвта (пр. по оброк), бета-клетките од Лангерхансовите островца на панкреасот лачат хормон инсулин. Тој овозможува клетките да ја апсорбираат глюкозата, а освен тоа тој претставува и основен контролен сигнал за конверзија на глюкозата во гликоген (полисахарид кој се складира во црниот дроб и мускулните клетки и по потреба повторно се претвора во глюкоза и се користи како извор на енергија). Нормалните вредности на шеќер во крвта се 3.6-6.1 mmol/L. Оваа концентрација се зголемува на 6.6-7.7 mmol/L за време од околу еден час по внесувањето на јаглехидрати, но со систем на повратна врска за контрола на глюкозата во крвта многу брзо оваа концентрација се враќа на контролно ниво, обично по два часа од последната апсорпција на јаглехидрати. При гладување, пак, е обратно, гликонеогенетската функција на црниот дроб обезбедува глюкоза која е неопходна за одржување на нивото на глюкозата во крвта.

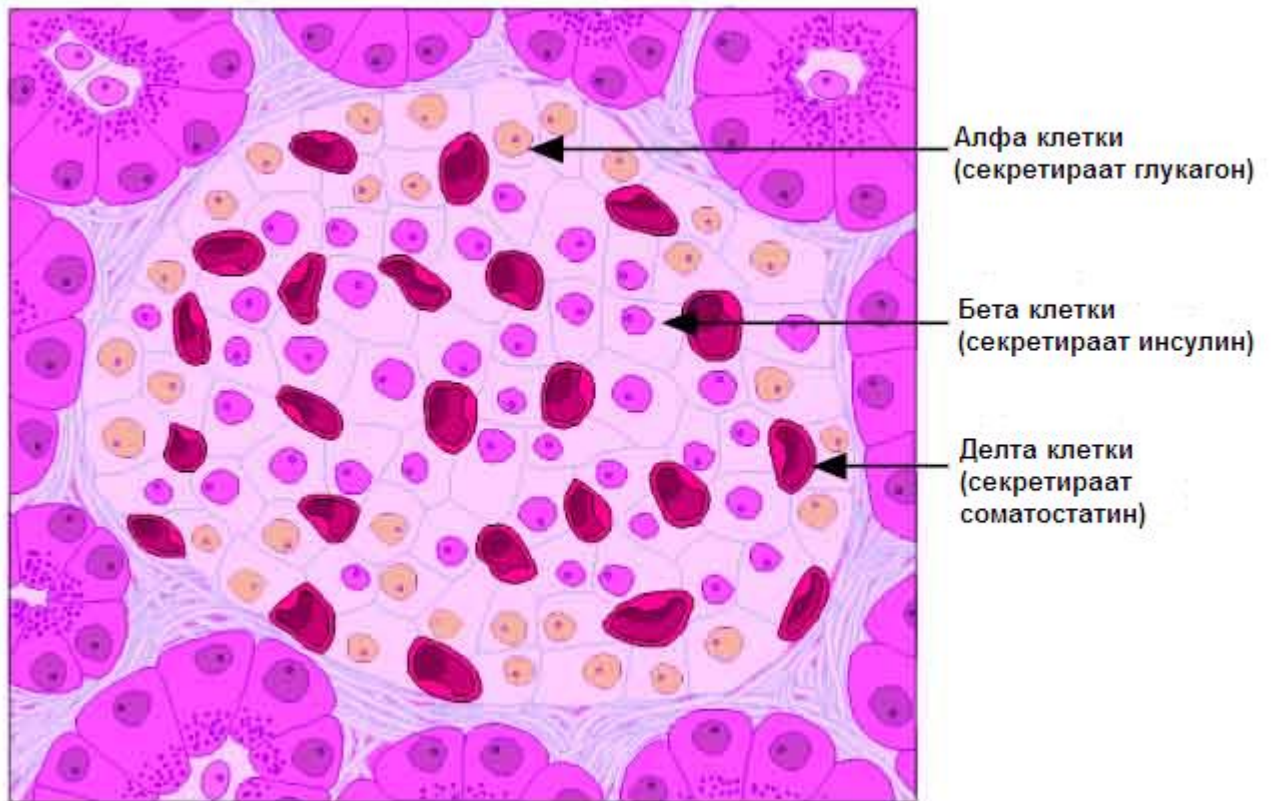
Без инсулин, глюкозата не може да навлезе во клетките, што условува пораст на нејзината концентрација во крвта, т.е. доаѓа до состојба позната како хипергликемија. По дефиниција, дијабетесот се нарекува состојба кога количината на шеќерот во крвта е поголема од 7.0. mmol/L (126 mg/dL) [12].

Хипергликемијата намалува многу анаболички процеси во организмот: раст и делба на клетките, синтеза на протеините, таложување на мастите и др. Освен тоа, предизвикува пореметување на метаболизмот и бројни други компликации и болести.



Слика 3. Механизам на ослободување на инсулинот во нормални бета-клетки
 Figure 3. Mechanism of releasing insulin in normal beta-cells

Создавањето на инсулин е помалку или повеќе константно и не зависи од нивото на шеќерот во крвта. Тој се депонира во везикулите на бета-клетките на Лангерхансовите островца на панкреасот и по потреба со процесот на егзоцитоза се ослободува во крвотокот, а поттикнувач на оваа реакција е порастот на гликемијата.



Слика 4. Физиолошка анатомија на Лангерхансовите островца на панкреасот

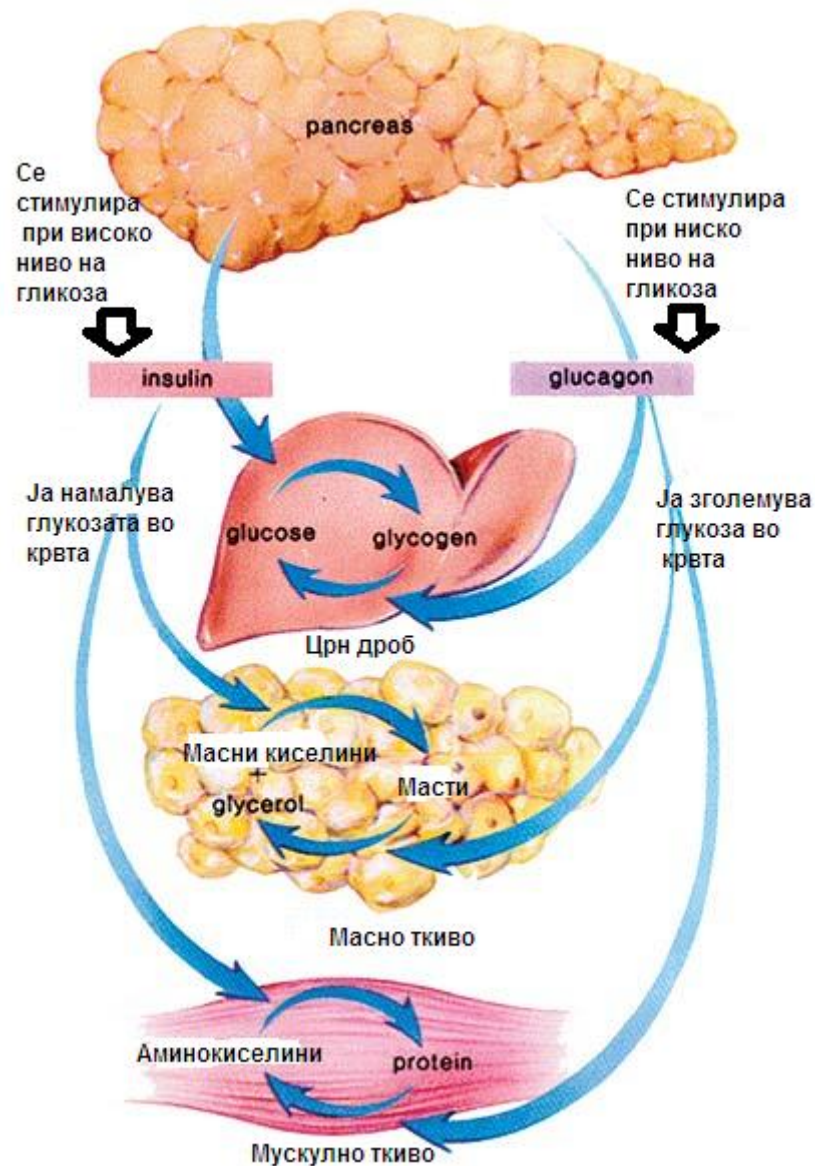
Figure 4. Physiological anatomy of pancreatic islets of Langerhans

Механизмите за постигнување висок степен на контрола на глюкозата во крвта се следните [2]:

- Црниот дроб функционира како многу значаен пуферски систем за глюкоза во крвта. Така, кога глюкозата во крвта расте до многу високи концентрации по оброкот и секрецијата на инсулин се зголемува и дури две третини глюкоза апсорбирана од цревата речиси веднаш се депонира во црниот дроб во облик на гликоген. По одредено време, кога и концентрација на глюкозата во крвта, и брзината на секреција на инсулин опаѓаат, црниот дроб ослободува глюкоза назад во крвта. На тој начин црниот дроб ја намалува флукуацијата (варирањето) на концентрацијата на глюкоза во крвта на околу една третина од онаа која би била без неговото дејство. Затоа, кај пациентите со тешко

заболување на црниот дроб речиси е невозможно да се одржува концентрацијата на глукозата во крвта во нормални граници.

- Инсулинот и глюкагонот функционираат како важни контролни системи на повратната врска за одржување на нормалната концентрација на глукоза во крвта. Кога концентрацијата ќе порасне до премногу високо ниво, се секретира инсулин, а инсулинот тогаш предизвикува намалување на концентрацијата на глукоза во крвта кон нормалата. При намалена концентрација на глукоза, пак, се стимулира концентрацијата на глюкагон и тој функционира во обратен правец од инсулинот за да ја зголеми концентрацијата на глукозата до нормалата. Во нормални услови, механизмот на повратна врска на инсулинот е позначаен од глюкагонскиот механизам, но во услови на гладување или прекумерно искористување на глукозата за време на физички напор и други стресни ситуации и глюкагонскиот механизам е многу драгоцен.



Слика 5. Дијаграм на хомеостатичниот (инсулин-глукагон) систем

Figure 5. Diagram of the homeostatic (insulin-glucagon) system

- При хипогликемија директниот ефект на ниската концентрација на глюкоза во крвта на хипоталамусот го стимулира симпатичкиот нервен систем. Покрај тоа, адреналинот кој го секретираат надбубрежните жлезди предивидува понатамошно ослободување на глюкоза од црниот дроб. Тоа, исто така, помага во заштитата против тешка хипогликемија.

- Во текот на повеќе часови и денови и хормонот за раст и кортизолот се секретираат како одговор на продолжена хипогликемија и ја намалуваат брзината на утилизација на глюкозата која ја вршат поголемиот дел од клетките во телото, овозможувајќи враќање на концентрацијата на глюкозата во крвта на нормала.

Сепак, може да се постави прашањето - зошто е толку значајно да се одржи константна концентрацијата на глюкоза во крвта, посебно заради тоа што многу ткива можат да го пренасочат искористувањето на масти и протеини за енергија и без глюкоза. Одговорот е дека глюкозата е единствениот нутритиент кој нормално можат да го искористат мозокот, ретината и герминативниот епител на гонадите во доволни количини за да ги снабдува со неопходна енергија. Оттука е важно да се одржува концентрацијата на глюкозата во крвта на доволно високо ниво за да се обезбеди оваа неопходна исхрана.

Најголемиот дел на глюкозата која се создава со глуконеогенеза во интердигестивниот период се користи за метаболизам на мозокот. Навистина е важно панкреасот во овој период воопшто да не синтетизира инсулин, инаку сите количини на глюкоза би оделе во мускулите и другите периферни ткива, оставајќи го мозокот без хранливи извори.

Од друга страна, исто така е битно концентрација на глюкозата во крвта да не порасне премногу високо од три причини:

1. На глюкозата отпаѓа поголемиот дел на осмотскиот притисок во екстрацелуларната течност, и доколку концентрацијата на глюкозата порасне до екцесивни граници може да предизвика значајна клеточна дехидратација;
2. Многу високо ниво на концентрација на глюкоза во крвта предизвикува губење на глюкозата преку урината;
3. Тоа предизвикува осмотска диуреза во бубрезите, што може да доведе до губење течности и електролити од телото.

1.2. Причинители и ризик-фактори за појава на дијабетес мелитус

1.2.1. Генетски фактори

Наследните фактори играат главна улога во појавата на дијабетесот кај одредени индивидуи. Тие можат да предизвикаат зголемена осетливост на бета-клетките кон вируси, развој на автоимуни антитела против сопствените клетки на панкреасот, дегенеративни промени на клетките кои резултираат со промена на структурата и неделотворност на инсулинот и сл. [2]. Наклонетоста за дијабетес се пренесува директно на потомците, но појавата на болеста може да зависи и од други фактори во текот на животот (поради тоа шеќерната болест не се јавува задолжително кај сите потомци на заболените).

1.2.2. Дебелина (гојазност, обезност)

Гојазноста е еден од водечките дијабетогени фактори, што сведочи фактот дека околу 60% од заболените дијабетичари се обезни [1]. Кај обезните личности со текот на времето се намалува осетливоста на бета-клетките на зголемените концентрации на инсулин во крвта, а освен тоа се намалува и бројот на инсулински рецептори во целните ткива (на сопствен и егзоген инсулин), што резултира со намалена испорака на шеќер во клетките и појава на зголемени негови нивоа во крвта (хипергликемија).

1.2.3. Болести

За разлика од наследниот (примарниот) дијабетес, постојат заболувања и состојби во текот на кои се појавува шеќерната болест како компликација. Таквата шеќерна болест се нарекува секундарна, бидејќи се развива под директно влијание на присутно заболување или дејствување на штетни фактори на организмот. Таков е случајот со хроничниот алкохолизам, воспаление или карцином на панкреасот, различни ендокрини пореметувања (акромегалија, хипертиреоза, Кушингов синдром), хемохроматоза, вирусни заболувања и др. Секундарниот дијабетес се јавува поради пореметување во

искористувањето на шеќерот во крвта под влијание на истите оние причинители кои довеле до развој на основното заболување.

1.2.4. Бременост

Периодот на бременост претставува своевиден стрес за организмот кој лесно го претвора латентниот дијабетес во изразено пореметување кое може да премине во трајно. Оваа состојба е позната под името гестациски дијабетес. За време на бременоста се јавува намалена осетливост кон инсулинот (поради зголемените количини на масни киселини и гликокортикоиди во крвта) и зголемена разградба на овој хормон под дејство на ензимот на плацентата. Здравите трудници на ова реагираат со зголемено лачење на инсулин, а тие со преддијабетес или латентен дијабетес добиваат манифестен облик на ова заболување.

1.2.5. Лекови

Во првата група лекови кои можат да влијаат на појавата на дијабетес спаѓаат лековите кои се применуваат кај ревматските болести, хронични заболувања на дишните патишта, некои бубрежни и кожни заболувања и различни алергиски состојби. Втора група лекови се препаратите кои делуваат на зголемениот крвен притисок и подобро мокрење. Исто така, и оралните контрацептивни средства имаат влијание на количината на шеќерот во крвта (јатроген дијабетес).

Постојат и други лекови, хормони и хемиски агенси кои можат да делуваат на појавата на дијабетес мелитус, но преку контрола на нивната примена се овозможува благовремено спречување на пореметувањето на концентрацијата на шеќер во крвта [12].

1.2.6. Останати фактори

Покрај веќе споменатите фактори, постојат и други кои предизвикуваат појава на оваа болест: наклонетост кон внесување голема количина на слатки;

намалена физичка активност; климактериум кај жените и мажите; наклонетост кон инфекции, настинки и воспаленија; раѓање крупно дете (преку 4 kg), стрес, повреди, хируршки интервенции, итн.

1.2.7. Стадиуми на дијабетес мелитус

Појавата на шеќерната болест, односно, првите нејзини знаци, во суштина, ја претставуваат завршната фаза на болеста. Периодот пред да се појави болеста се нарекува „преддијабет“. Шеќерната болест се одвива во 4 стадиуми:

I Стадиум – е најран и нему му припаѓа називот „преддијабетес“ или состојба на претшеќерна болест. Овој период започнува со раѓањето и трае сè до појавата на првите нарушувања. Тука постои благо пореметување на метаболизмот на јаглехидратите, меѓутоа тешко може да се открие со стандардните биохемиски методи (се карактеризира со нормална гликемија и нормален тест на оптоварување).

II Стадиум – е исто така, без никакви знаци, но може да се открие со специјални хемиски проби (кортизон, глукоза), а особено лесно се открива за време на бременоста.

III Стадиум или латентен – претставува скриена форма на шеќерната болест, но може да се докаже без особени тешкотии. Се манифестира со лесно покачување на шеќерот во крвта на гладно или при оптоварување на болниот со шеќер. Оваа фаза е „хемиска“ шеќерна болест и се докажува со хемиски анализи.

IV Стадиум или манифестен (јасен) дијабетес – болеста се манифестира со своите знаци во најразлична тежина и тука хипергликемијата може да се нормализира единствено со внесување на инсулин. Според некои автори манифестниот облик на болеста се јавува кога вкупната маса на бета-клетките ќе падне на околу 30% од нормалните вредности [1].

1.2.8. Патолошка физиологија на дијабетес мелитус

Најголемиот број патолошки карактеристики на дијабетес мелитус можат да се препишат на следните три ефекти од недостатокот на инсулин [2]:

1. Намалена утилизација на глюкоза во клетките што резултира со зголемена концентрација на глюкоза во крвта дури од 16.5 до 66.5 mmol/L;
2. Зголемена мобилизација на масните од подрачјата каде се депонирани, предизвикувајќи абнормален метаболизам на масните, како и депозиција на холестеролот во сидовите на артериите, што предизвикува атеросклероза и
3. Деплеција на протеините во ткивата.

Губење глюкоза преку урината при дијабетес мелитус Кога количината на глюкозата која влегува во бубрежните тубули во гломеруларниот филтрат е над критичното ниво, значаен дел од вишокот на глюкоза не може да се реапсорбира и се „прелива“ во урината. Тоа се случува кога глюкозата во крвта е над 10 mmol/L, ниво кое се нарекува „праг“ во крвта за појава на глюкоза во урината. Кога глюкозата ќе порасне од 16.5 до 27.5 mmol/L – вообичаени вредности кај пациенти со тежок, нелекуван дијабетес, во тој случај секој ден преку урината се исфрлаат повеќе од 100 грами глюкоза.

Дехидратациско дејство на зголемените нивоа на глюкоза при дијабетес Високи нивоа на глюкоза во крвта до 66 mmol/L, 12 пати повеќе од нормалните можат да се најдат под одредени услови - кај екстремно нелекуван дијабетес, но нивоа од 16.5 до 27.5 mmol/L се вообичаена работа. Единствен значаен ефект на зголемената глюкоза е дехидратацијата на клетките во ткивата, бидејќи глюкозата не дифундира лесно низ порите на клеточната мембрана и зголемениот осмотски притисок во екстрацелуларната течност предизвикува осмотски трансфер на водата од клетките.

Освен директната клеточна дехидратација, вишокот на глюкоза и губитокот на глюкоза во урината предизвикуваат осмотска диуреза, бидејќи осмотскиот ефект на глюкозата во тубулите во голема мера ја намалува тубуларната реапсорпција на течности. Целокупниот ефект е дехидратација на екстрацелуларната течност, која, исто така, предизвикува компензаторна дехидратација на интрацелуларната течност. Значи, една од важните

карактеристики на дијабетесот е тенденцијата да се развијат и екстрацелуларна и интрацелуларна дехидратација, а ова може да доведе до појава на циркулациски шок.

Ацидоза и кома кај дијабетесот При дијабетес целосно се пренасочува метаболизмот од јаглехидрати на метаболизам на масти за создавање енергија и поради тоа нивото на кетокиселините, ацетооцетна и бета-хидроксибутерна киселина расте. Вишокот на овие киселини може да предизвика ацидоза.

Друг ефект кој обично е позначаен во предизвикувањето на ацидозата, отколку самото зголемување на кетокиселините е намалувањето на концентрацијата на натриум. Кетокиселините имаат низок праг за екскреција во бубрезите; кога нивната концентрација расте при дијабетес, дури 100 до 200 грама кетокиселини се исфрлаат преку урината секој ден. Кетокиселините се јаки киселини со pH 4.0 или помал, па поради тоа само мал нивен дел може да се екскретира во кисела форма. Поголемиот дел се екскретира во комбинација со натриум кој се добива од екстрацелуларната течност. Како резултат на тоа, концентрацијата на натриум во екстрацелуларната течност обично се намалува и дел од натриумот се заменува со зголемени количини на јонот водород, што во голема мера ја зголемува ацидозата на организмот.

Очигледно е дека сите вообичаени реакции кои се случуваат при метаболитичка ацидоза постојат и кај дијабетичката ацидоза. Ова вклучува и брзо и длабоко дишење кое се нарекува Кусмаулово (Kussmaul) дишење кое предизвикува ексцесивна експирација на јаглерод диоксид и значајно намалување на бикарбонатите во екстрацелуларната течност. Иако овие екстремни ефекти се јавуваат само кај најтешките случаи на нелекуван дијабетес, ова може да води до ацидотична кома и смрт за неколку часа кога pH на крвта ќе падне под 7.0.

2. КЛАСИФИКАЦИЈА НА ШЕЌЕРНАТА БОЛЕСТ – DIABETES MELLITUS

За да се избегнат недоразбирањата од СЗО е предложена едноставна класификација [13]:

1. Шеќерен дијабетес

- Инсулинозависен тип-1
- Неинсулинозависен тип-2
 - без гојазност
 - со гојазност
 - MODY(Maturity Onset Diabetes of Youth) – Дијабетес на возрасните во младите години
- Дијабетес при лоша исхрана
- Други типови дијабетес
 - при панкреасни заболувања (хроничен панкреатит, цистична фиброза, хемохроматоза);
 - при ендокринопатии (акромегалија, Кушингов синдром);
 - медикаментозно предизвикани (некои антихипертензивни средства, гликокортикостероиди, естрогени препарати, психоактивни средства и др.);
 - инсулин рецепторни аномалии;
 - генетски синдроми (хиперлипидемија, мускулна дистрофија).

2. Намалена глукозна толеранција

- со гојазност
- без гојазност

3. Гестациски дијабетес

2.1. Инсулинозависен дијабетес мелитус тип 1

Тип 1 дијабетес или инсулин-зависен дијабетес (во употреба се и синонимите јувенилен или младешки дијабетес) е карактеристичен по тоа што се јавува речиси секогаш во најраната детска возраст и зад неговото настанување обично стои автоимуна реакција зад која претходела некаква вирусна инфекција или некое друго случување во организмот [14]. Овој тип шеќерна болест се јавува при тежок недостаток на инсулин, поради деструкција на повеќето, или на сите клетки на панкреасот кои лачат инсулин. За да може пациентот да се одржи во живот, тој мора редовно и доживотно да прима инсулин во вид на поткожни инјекции. Луѓето што боледуваат од дијабетес тип 1 мора да добиваат барем по една определена доза инсулин дневно. Рамнотежата меѓу количината јаглехидрати што се внесуваат и вистинската количина инсулин е важна за спречување превисоко или прениско ниво на шеќер во крвта.



Слика 6. Тип 1 diabetes mellitus
Figure 6. Type 1 diabetes mellitus

Дијабатес мелитус тип 1 се јавува поради катаболичко пореметување кај кое циркулирачкиот инсулин е практично отсутен, глукагонот е зголемен и бета-клетките на панкреасот не можат да одговорат ниту на еден стимулус. Поради отсуството на инсулин, трите главни целни ткива на инсулинот (црниот дроб, мускулите и масното ткиво), не само што не можат да ги апсорбираат хранливите состојки, туку и ослободуваат глукоза, аминокиселини и масни киселини во циркулацијата, а и од своите депоа. Промените во метаболизмот на масните доведува до продукција и акумулација на кетони. Оваа состојба на гладување по јадење може единствено да се прекине со давање на инсулин.

2.1.1. Симптоми на тип 1 дијабетес мелитус

- **Зголемена диуреза (количина на излачена урина)** е еден од првите симптоми и е последица пред сè на гликозуријата. Глукозата како осмотски активна привлекува вода. Ноќно мокрење (ноктурија) се јавува обично кај деца со новооткриен дијабетес.
- **Жед** – последица на хиперосмотската состојба, како и замаглување на видот.
- **Губење тежина** – и покрај нормалниот или зголемен апетит, на почетокот најпрво е условено од губиток на вода, депоа на гликоген и триглицериди.
- **Парестезија (пецкање)** – може да биде присутно кај субакутен почеток на болеста. Последица се привремени дисфункции на периферните сензорни нерви, што се должи на невротоксичноста на хипергликемијата и тие обично се повлекуваат по спроведувањето на адекватна супституциска инсулинска терапија.

2.2. Неинсулинозависен дијабетес мелитус тип 2 кај негојазни пациенти

Кај најголем број пациенти заболени од тип 2 дијабетес е присутна намалена осетливост на инсулин, независно од телесната тежина и се поврзува со неколку фактори:

- Генетски фактори,
- Возраста,
- Седечкиот начин на живеење,
- Абдоминалната висцерална гојазност, итн.

Околу 30% од тип 2 дијабетичарите се негојазни, иако нивниот процент варира во зависност од горенаведените фактори. Кај овие заболени најголем проблем претставува намалената секреција на инсулин, но може да се утврди и инсулинска резистенција на пострецепторско ниво. Со развојот на биотехнологијата кај оваа подгрупа дијабетичари откриени се различни генетски абнормалности.

Негојазните пациенти со блага форма на дијабетес немаат карактеристични физички наоди за време на откривањето на болеста.

2.3. MODY (Maturity Onset Diabetes of Youth) - Дијабетес на возрасните во младите години

Може да се помеша и со тип 1 и со тип 2 дијабетес. Вклучува неколку поттипа предизвикани од мутација на гените што ја регулираат инсулинската секреција. Типични знаци за MODY-дијабетес вклучуваат:

- Ран почеток (често < 25-годишна возраст);
- Наследувањето е автозомно доминантно (дијабетес присутен во неколку генерации и затоа е важно да се испитаат другите членови на семејството);
- Нарушен инсулински одговор на гликоза, некои пациенти имаат и актуелен инсулински дефицит; степенот на тежина на овие абнормалности е променлив;
- Зголемен ризик од хипогликемија предизвикан од антидијабетски лекови, а кај некои пациенти спонтани хипогликемии, дури и пред дијагнозата на дијабетес.
- Цистично бубрежно заболување може да биде манифестирано со дијабетес MODY5.

2.4. Намалена глюкозна толеранција (Impaired glucose tolerance - IGT)

Намалена глюкозна толеранција е преддијабетична состојба на хипергликемија и е поврзана со инсулинска резистенција и зголемен ризик за кардиоваскуларна патологија. ИГТ (IGT) може да премине со текот на годините во тип 2 diabetes mellitus. Исто така, ИГТ е ризик-фактор за морталитет [15].

Според Светската здравствена организација [16] и Американската асоцијација за дијабетес [17], намалената толеранција на глюкоза се дефинира како: „Двочасовно глюкозно ниво од 140-199 mg/dL (7.8-11.0 mmol/L) на 75 грама орален глюкоза толеранс тест“. Се смета дека пациентот има ИГМ (IGM) кога по два часа испивање на раствор од глюкоза има покачено ниво на глюкоза во крвта, но помалку покачено, отколку кога би се квалифицирал како тип 2 дијабетес мелитус. На гладно вредностите им се или нормални или малку покачени.

Иако некои лекови можат да го одложат преминувањето во дијабетес, начинот на живот игра поголема улога во превенцијата од дијабетес. Пациентите со ИГТ мора редовно да вежбаат, да ја намалат телесната тежина и да го намалат внесувањето на шеќер и високо преработените јаглехидрати [18]. Америка е позната по високиот процент на дијабетичари, што се должи на фактот дека поголемиот дел од општата популација внесува храна богата со јаглехидрати.

2.5. Гестациски дијабетес

Гестацискиот дијабет е дијабет кој се јавува за време на бременоста со фреквенција од три до осум бремености на 100 бремени жени [19]. Гестацискиот дијабетес (покаченото ниво на шеќер во крвта за време на бременоста) претставува појава на различен степен на хипергликемија на мајката што првпат се појавува во бременоста во различна фаза по 6. гестациска недела. Најчесто оваа состојба на хипергликемија или инсулинска периферна резистенција се повлекува по завршување на бременоста, но во некои поретки случаи може да продолжи и да се развие во дијабетес мелитус. ГДМ е застапен од 2 – 12.5% во популацијата на бремените жени. Ризик-факторите вклучуваат:

- Фамилијарна историја за дијабетес;
- Трудници кои имаат над 30 години;
- Постоење на преддијабетична состојба;
- Самата бременост со хормоните на постелката која се однесува како жлезда со внатрешно лачење и битно го менува метаболизмот на трудницата со цел да овозможи доволно енергетска материја (глюкоза) на фетусот (хормоните кои ги лачи плацентата и помагаат во развојот на бебето го блокираат дејството на хормоните на мајката, а тука спаѓа и инсулинот. Така во бременоста, за правилно да функционира организмот, на мајката и е потребно три пати повеќе инсулин, отколку вообичаено. Кога количините на инсулин кои ги лачи панкреасот веќе не се доволни се јавува дијабетес).
- Прекумерна телесна тежина;
- Претходни бремености со плод тежок повеќе од 5,5 kg.



Слика 7. Гестациски дијабетес

Figure 7. Gestational diabetes

Жените кои развиваат дијабетес за време на бременоста имаат проблеми со метаболизирање на глюкозата. Нивниот панкреас продуцира големи

концентрации на инсулин, но нивните ткива, т.е. клетки се неосетливи на инсулинот (состојба позната како инсулинска резистенција).

Гестацискиот дијабетес најчесто се јавува во третото тромесечие, но може да се јави и порано, по дваесеттата недела од бременоста.

Доколку се јави треба да се преземат соодветни мерки, затоа што штетно делува и врз мајката и врз бебето. Кај бебето може да доведе до:

- Раѓање со прекумерна телесна тежина;
- Дефекти;
- Предвремено породување;
- Компликации кај новороденчето.

Вишокот шеќери што се јавуваат во телото на мајката преминуваат преку плацентата до бебето. Тоа предизвикува панкреасот на бебето да лачи повеќе инсулин и вишокот на шеќери се складира како сало кај бебето. Заради тоа бебињата кои ги раѓаат мајките со гестациски дијабетес, често можат да бидат многу големи. Како компликации кај новороденчето можат да се јават: жолтица, ниско ниво на шеќери, проблеми со дишењето, склоност кон дијабетес тип 2, итн.



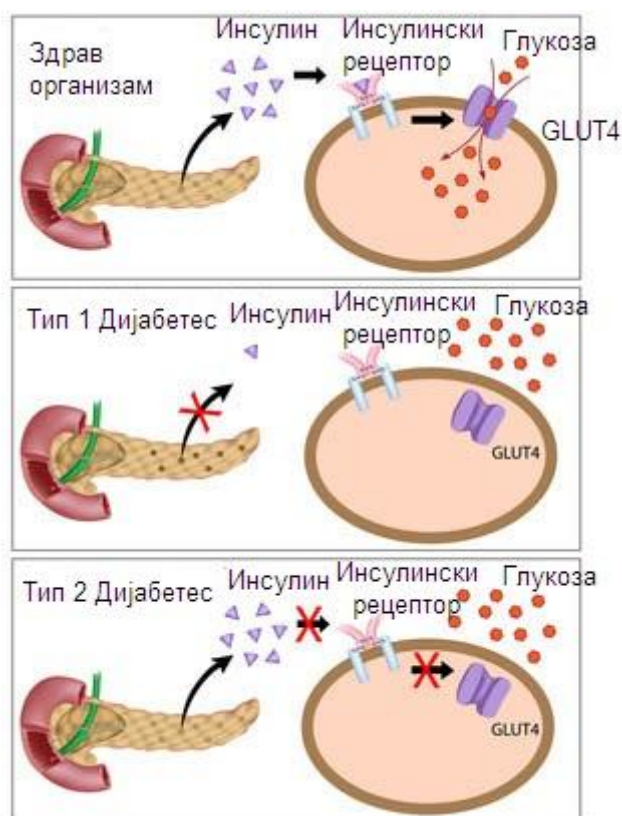
Слика 8. 7 kg бебе, родено од жена со гестациски дијабетес во Бразил

Figure 8. 7kg baby born by a Brazilian mother with gestational diabetes

3. НЕИНСУЛИНОЗАВИСЕН ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 КАЈ ОБЕЗНИ (ГОЈАЗНИ) ПАЦИЕНТИ

3.1. Дефиниција и ризик-фактори за појава на дијабетес мелитус тип 2

Дијабетс мелитус (Diabetes mellitus) тип 2 или порано познат како неинсулинозависен дијабетес мелитус е метаболичко нарушување кое се карактеризира со високо ниво глюкоза во крвта поради инсулинска резистенција или релативна инсулинска дефициенција. Ова е спротивно на дијабетес мелитус тип 1, каде постои апсолутна инсулинска дефициенција поради оштетување на клетките-островца во панкреасот.



Слика 9. Дејство на инсулинот и дијабетес тип 1 и тип 2

Figure 9. Insulin Action and Diabetes Type 1 and 2

Преваленцата на дијабетес мелитус тип 2 е тесно поврзана со појавата на гојазноста. Вистинската епидемија на гојазност која е присутна низ светот посебно во високо индустријализираните земји и земјите во развој е еден од најзначајните фактори за појава на дијабетес мелитус тип 2. Заболениите од тип 2 дијабетес претставуваат околу 90% од сите заболени од дијабетес. На зголемувањето на појавата на дијабетес тип 2 најголемо влијание има современиот „западен“ начин на живот кој се карактеризира со зголемен внес на калории и масти во исхраната, гојазност, седечки начин на живот (намалена физичка активност), стресен живот, лоши навики (пушење), итн. Различната зачестеност на дијабетесот меѓу половите се објаснува со различниот степен на физичка активност и навики во исхраната меѓу половите. На појавата на овој облик на дијабетес значајна улога има и генетската предиспозиција.

Поголемиот дел од случаите со дијабетес тип 2 вклучуваат многу гени од кои секој од нив по малку придонесува за зголемување на веројатноста од заболување со дијабетес тип 2 [20]. Ако еден од еднојајчаните близнаци боледува од дијабетес, веројатноста дека и другиот близнак ќе заболи во текот на животот е 90%, додека зачестеноста кај двојајчаните близнаци е 25-50% [21].

Од 2011 година е утврдено дека повеќе од 36 гени придонесуваат за појава на тип 2 дијабетес [22]. Сепак, сите тие гени заедно чинат 10% од вкупните наследни компоненти на оваа болест. На пример, алелот TCF7L2 ја зголемува за 1.5 пати опасноста од појава на тип 2 дијабетесот и е најголема опасност од сите вообичаени генетски варијанти. Поголемиот број гени поврзани со дијабетесот се вклучени во функцијата на Лангерхансовите островца [21].

Инциденцата на овој дијабетес е најголема во периодот од 65-74 години.

Во ризик-факторите за појава на дијабетес мелитус тип 2 се вбројуваат:

- Генетските фактори;
- Гојазноста (20% повеќе од телесната маса или со индекс на телесна маса BMI >27 kg/m²)

- Возраста (над 45 години);
- Претходно утврден синдром на интолеранција на глукоза (IGT);
- Податоци за гестациски дијабетес или податоци дека жената родила дете поголемо од 4 kg;
- Хипертензија (140/90 mmHg);
- HDL холестерол < 0.9 mmol/L или триглицериди > 2.8 mmol/L;
- Синдром на полицистични овариуми (PCO синдром).

3.2. Дебелината како ризик-фактор за појава на дијабетес мелитус тип 2 и други заболувања

Дебелината (латински *obezitas*) е медицинска состојба во која телесните масти се акумулирани до степен при кој можат да имаат негативен ефект врз здравјето, што доведува до намалување на животниот век и/или зголемување на здравствени проблеми [23]. Дебелината претставува состојба при која телесната тежина е најмалку 10% над емпириската норма за одредена висина. Кога идеалната телесна тежина е поголема од 20%, тоа веќе претставува најблаг степен на дебелеење.

Пред XX век дебелината беше ретка, но во 1997 година СЗО официјално ја призна дебелината како глобална епидемија. Во 2005 година СЗО истакнува дека најмалку 400 милиони возрасни (9.8%) се дебели, со повисоки стапки меѓу жените отколку кај мажите. Стапката на дебелината, исто така, се зголемува со годините барем до 50 или 60 години и тешката дебелина во САД, Австралија, и Канада се зголемува побрзо од вкупната стапка на дебелината. Само што се дефинираа како проблем на земји со високи примања, стапките на дебелината започнаа да се зголемуваат во светот и да се манифестираат и кај развиените земји и кај земјите во развој. Овие зголемувања се чувствуваат најдраматично во урбаните средини. Единствен преостанат регион на светот каде што дебелината не е честа е супсахарска Африка. Дебелината е ризик-фактор за кардиоваскуларни заболувања, дијабетес мелитус тип 2, неоплазми, итн. Дебелината доведува до тешки компликации на многу органи и органски

системи, што резултира со извесни системски нарушувања, најчесто познати како метаболичен синдром. Дебелината покрај очигледните естетски, може да создаде и сериозни здравствени проблеми, коишто непосредно влијаат на квалитетот на животот на поединецот воопшто. Дебелината се јавува кај сите возрастни групи. Во детството таа е поеднакво честа појава кај момчињата и девојчињата, а во пубертетот е почеста кај жените отколку мажите.

Според препораките на Светската здравствена организација степенот на ухранетост се пресметува со користење на индексот на телесната тежина – ИТТ или body mass index (BMI). Тој е математичка формула која е во корелација со телесните масти и претставува однос на телесната тежина во килограми со висината на телото изразена во метри квадратни [23].

$$\text{ИТТ} = \frac{\text{маса (kg)}}{\text{висина (m}^2\text{)}}$$

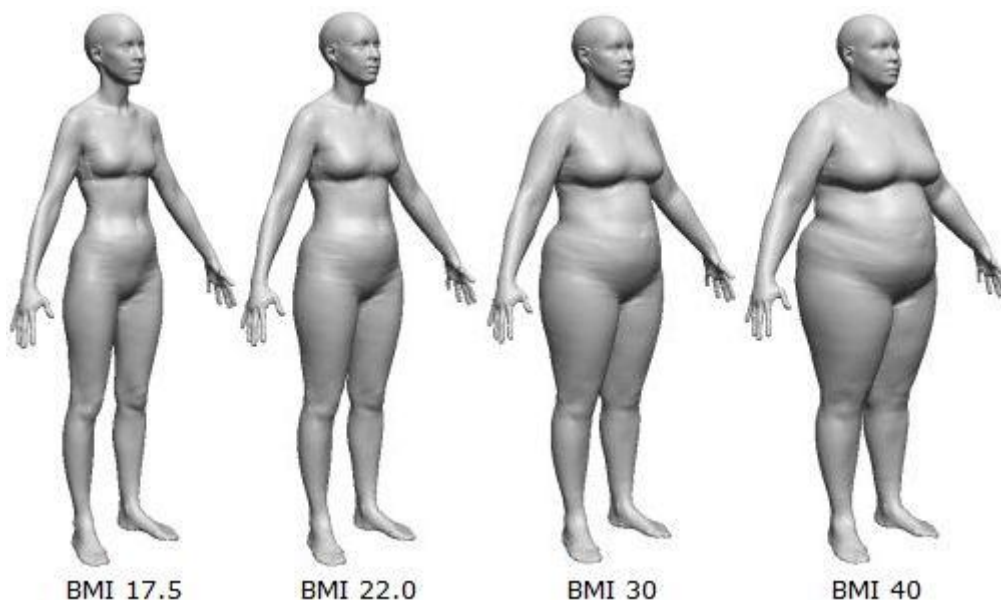
Табела 1. Класификација на ухранетоста според ИТТ

Table 1. Classification of nutritional status according BMI

ИТТ / BMI	Класификација / Classification
< 18,5	Неухранетост / Malnutrition
18,5 – 24,9	Нормална тежина / Normal weight
25,0 – 29,9	Зголемена тежина / Increased weight
30,0 – 34,9	1 класа обездитас / 1 class obesity
35,0 – 39,9	2 класа обездитас / 2 class obesity
> 40,0	3 класа обездитас / 3 class obesity

Секое ИТТ ≥ 35 до 40 е тешка дебелина. ИТТ од ≥ 40 до 44,9 е морбидна дебелина, ИТТ од ≥ 45 до 50 е супердебелина.

Според класификацијата на Светската здравствена организација, оптимална телесна маса е ИТТ меѓу 20 и 25.



Слика 10. Жени со низок, нормален, висок и многу висок ИТТ

Figure 10. Women with low, normal, high and very high BMI

Бидејќи азиското население развива негативни последици за здравјето на пониско ИТТ од белците, некои нации ја рedefинираа дебелината. Јапонците ја имаат дефинирано дебелината, ако ИТТ е поголем од 25, додека во Кина ако ИТТ од поголема од 28.

Дебелината е една од причините за смрт која сепак најлесно може да се спречи и превенира. Одредени американски и европски студии покажаа дека mortalitetot е најнизок при ИТТ на 22,5-25 kg/m² кај непушачи, а кај пушачи при ИТТ на 24-27 kg/m². ИТТ над 32 е поврзан со двојно повисока стапка на смртност кај жените. Во просек, дебелината го намалува очекуваниот животен век за шест до седум години. Кај луѓе со ИТТ од 30-35 се намалува очекуваниот животен век од две до четири години, додека тешка дебелината (ИТТ > 40) го намалува животниот век за 10 години.

Дебелината го зголемува ризикот од многу физички и ментални состојби. Овие коморбидитети се најчесто прикажани во метаболичкиот синдром, комбинација на медицински пореметувања кои вклучуваат: дијабетес мелитус тип 2, висок крвен притисок, висок крвен холестерол и високи нивоа на триглицериди. Компликациите, или се директно предизвикани од прекумерна телесна тежина, или индиректно поврзани со други фактори, како што е лошата исхрана или седечки начин на живот. Јачината на врската помеѓу дебелината и посебните услови варира. Една од најсилните е врската со тип 2 дијабетес. Кај 64% од случаите на дијабетес кај мажите и 77% од случаите кај жените се јавува поврзаност со вишокот на телесните масти. Последиците за здравјето спаѓаат во две широки категории: оние што им се припишуваат на ефектите од зголемување на масата на мастите (како што се остеоартрит, опструктивна спиечка апнеа, социјална стигматизација) и тие кои се резултат на зголемениот број адипоцити (шеќерна болест, рак, кардиоваскуларни болести, безалкохолни масни заболувања на црниот дроб).

Табела 2. Заболувања предизвикани од прекумерна тежина

Table 2. Diseases caused by overweight

Медицинска област / Medical field	Состојба / Condition	Медицинска област / Medical field	Состојба / Condition
Кардиологија / Cardiology	Исхемични срцеви заболувања / Ischemic heart disease; Инфаркт на миокардот / Myocardial infarction; Конгестивна срцева слабост / Congestive heart failure; Висок крвен притисок / High blood pressure;	Дерматологија / Dermatology	Стрии / Stretch marks; Acanthosis nigricans; Lymphedema; Целулит / Cellulite; Косматост / Hairiness

	Хиперхолестеринемија / Hypercholesterolemia; Венска тромбоза / Venous thrombosis; Велодробна емболија / Pulmonary embolism		
Ендокринологија и Репродуктивна медицина / Endocrinology and Reproductive medicine	Дијабетес мелитус / Diabetes mellitus; Полицистичен овариум / Polycystic ovarium; Пореметувања во менструалниот циклус / Disturbances in the menstrual cycle ; Неплодност / Infertility ; Компликации при бременост / Pregnancy complications; Вродени аномалии / Innate anomalies; Интраутерина фетална смрт / Intrauterine fetal death	ГИТ / GIT	Гастроезофагеален рефлукс / Gastroesophageal reflux; Замастување на црниот дроб / Fatty liver; Холелитијаза / Cholelithiasis
Неврологија / Neurology	Мозочен удар / Stroke; Мералгија парастетика / Meralgia paresthetica; Мигрени / Migraine; Синдром на карпален тунел / Carpal tunnel syndrome; Деменција / Dementia; Мултипла склероза /	Онкологија / Oncology	Канцерогени заболувања на повеќе системи / Cancerous ailments in multiple systems

	Multiple sclerosis		
Психијатрија / Psychiatry	Депресија кај жени / Depression in Women; Социјална Стигматизација /Social stigmatization	Пулмологија / Pulmology	Опструктивна спиечка апнеа / Obstructive sleep apnea; Хиповентилација / Hypoventilation; Астма / Asthma
Реуматологија и Ортопедија / Rheumatology and Orthopedy	Гихт / Gout; Влошена подвижност / Worsened mobility; Остоартритис / Osteoarthritis; Болки во грбот / Back pains	Урологија и Нефрологија / Urology and Nephrology	Еректилна дисфункција / Erectile Dysfunction; Откажување на бубрезите / Kidney failure; Хипогонадизам / Hypogonadism

Дистрибуцијата на масното ткиво може да се процени со мерење на WHR (waste to hip ratio), што претставува однос на половината и колковите. Ова е добар индикатор за проценка на здравствениот ризик. Вредностите до 1 за мажите и до 0.85 за жените се сметаат за нормални. Вредностите над овие носат ризик за заболувања, независно или поврзано со дебелината. Обемот на половината е добар показател за дистрибуцијата на телесните масти во телото. Обемот во половината е уште еден начин да се провери дистрибуцијата на телесните масти, особено на интраабдоминалните масти. Волумен поголем од 80 см кај жени и 94 см кај мажите е зголемен ризик, а над 88 см кај жените и кај мажите 102 см е висок ризик за појава на заболувања.



Слика 11. WHR однос

Figure 11. WHR ratio

Според дистрибуцијата на масното ткиво постојат два главни вида дебелина:

- гиноидна или женска – (круша облик) и
- андроидна или машка – (јаболко облик).



Слика 12. Јаболко во споредба со круша облик

Figure 12. Apple vs. pear shape

Во гиноидната дебелина вишокот на масти се акумулира под кожата на долните делови на телото, околу карлицата и бутовите. Кај овие луѓе има поголема веројатност да се појават компликации во вид на механички проблеми во движењето, слабост, периферна венска циркулација и респираторна инсуфициенција. Овој тип дебелина може да биде присутна и кај двата пола.

Во андроиден тип (централен или висцерален тип) дебелина масите се акумулираат во рамената област, градите и stomакот. Овој тип дебелина е асоциран со зголемен ризик од кардиоваскуларни и метаболички компликации, како и некои облици на рак.

Дебелината може да се подели и во однос на хистолошките карактеристики на масното ткиво и тоа:

- хиперпластичен и
- хипертрофичен тип на дебелина.

Во првиот случај се работи за зголемување на бројот на адипоцитите (кој е типичен за помлада возраст), а во другиот случај за зголемување на нивниот обем. Дебелината може да се подели и според возраста на појавување, етиопатогенетскиот механизам, итн.

Иако негативните последици од дебелината се докажани и поддржани со докази и факти кај одредени обезни луѓе дебелината ја подобрува здравствената состојба при одредени заболувања. На пример, кај лицата со срцева слабост, оние со ИТТ помеѓу 30,0-34,9 имале пониска смртност од оние со нормална тежина. Ова се припишува на фактот дека луѓето често губат тежина со прогресирањето на болеста. Овој феномен во медицината е познат како **парадокс на дебелина**.

На индивидуално ниво, комбинацијата на прекумерен внес на калории и недостигот од физичка активност се причина за повеќето случаи дебелина. Во ограничен број случаи се должи првенствено на генетика, медицински причини или психијатриска болест. Спротивно на тоа, зголемувањето на стапките на

дебелината на општествено ниво се должи на лесно достапната и вкусна храна, зголемената употреба на автомобили и механизираното производство. Во 2006 идентификувани се десет други можни причина за неодамнешниот пораст на дебелината:

1. недоволно спиење,
2. ендокрини пореметувачи (еколошки загадувачи кои се вклучуваат во липидниот метаболизам),
3. намалена варијабилноста на собната температура,
4. намалените стапки на пушење, бидејќи пушењето го потиснува апетитот,
5. зголемување на употребата на лекови кои можат да предизвикаат зголемување на телесната тежина (на пример, антипсихотици),
6. зголемување на етнички и возрасни групи кои имаат тенденција да бидат подебели,
7. бременост во подоцнежна возраст (која може да предизвика подложност на дебелината кај децата),
8. епигенетски фактори на ризик,
9. природна селекција за повисок ИТТ, итн.

Постојат многу можни патофизиолошки механизми кои се вклучени во развојот и одржувањето на дебелината. Ова поле на истражување беше речиси недопрено додека не беше откриен хормонот лептин во 1994 година. Со помош на ова откритие дефинирани се и многу други хормонални механизми кои учествуваат во регулирање на апетитот и внесувањето храна, складирање на масното ткиво и развој на инсулинската резистенција. Лептин и грелин се хормони кои се сметаат за комплементарни во нивното влијание на апетитот. Грелинот произведен од страна на желудникот влијае врз апетитот (т.е. да се јаде кога желудникот е празен и да се спречи кога желудникот е растегнат). Лептин се произведува од масното ткиво за да го сигнализира складирањето на резерви во телото, и посредува во долгорочна контрола на апетитот (т.е. да се јаде повеќе кога складираните масти се ниски, а помалку кога складираните масти се големи). Иако администрацијата на лептин може да биде ефективна во една мала подгрупа на дебели лица кои се лептин - дефицитарни, повеќето дебели лица се верува дека се лептин отпорни и е утврдено дека имаат високо

ниво на лептин. Додека лептин и грелин се произведуваат периферно, тие го контролираат апетитот преку своите дејства на централниот нервен систем. Тие и други хормони поврзани со апетитот со дејство на хипоталамусот, кој е регион на мозокот, го регулираат внесувањето на храна и трошоците на енергија. Така недостаток во сигнализација од лептин, или преку недостаток на лептин или резистенција, доведува до прејадување и може да биде причина за некои генетски и стекнати форми на дебелината.

Главниот третман за дебелината се состои од диета и физички вежби. Програмите за исхрана можат да дадат намалување на телесната тежина за краток временски период, но сепак за да се задржи постојаноста на намалената телесна тежина, се бара и одредена физичка активност и намален калориски дневен внес.

Здравиот опсег на ИТТ варира со возраста и полот на детето. Дебелината кај децата и адолесцентите се дефинира како ИТТ поголем од 95 перцентили. Дебелината во детството со зголемувањето на стапките достигна епидемски пропорции во XXI век, како во развиените земји, така и во земјите во развој. Како и со дебелината кај возрасните, многу различни фактори придонесуваат за зголемувањето на стапките на дебелината во детството. Промена на исхраната и намалување на физичката активност се верува дека се двете најважни причини во предизвикувањето на неодамнешното зголемување на стапките. Бидејќи дебелината во детството често продолжува во зрелоста и е поврзана со бројни хронични болести, децата кои се дебели, често се тестирани за хипертензија, дијабетес, хиперлипидемии и замастување на црниот дроб. Третмани што се користат кај децата се менување на начинот на живот. Лекови за употреба во оваа возрасна група не се одобрени од Националната агенција за лекарства (FDA-USA).

Дебелината кај децата во Македонија е три пати зголемена во последните 30 години. Во Македонија речиси една третина од децата од предучилишна возраст, односно, 32,6 %, имаат прекумерна телесна тежина, покажуваат истражувањата на Институтот за јавно здравје на Република Македонија [24]. Според споменатата студија околу 28,2 % од второодделенците го имаат истиот

проблем. Се смета дека 20 – 40 % од децата, како и 80 % од адолесцентите целиот живот ќе бидат соочени со проблемот со прекумерна телесна тежина.



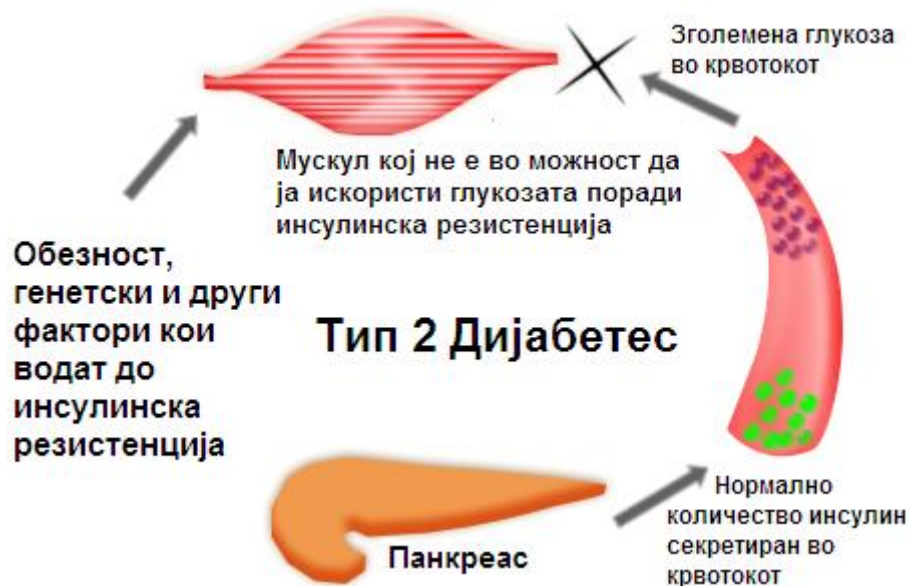
Слика 13. Обезно момче

Figure 13. Obese boy

3.3. Карактеристики на дијабетес мелитис тип 2 кај обезни пациенти

Преваленцата на гојазноста варира помеѓу различни раси, континенти, култури како и степен на економски развој. Околу 70% од популацијата во САД и Европа со новооткриен дијабетес е гојазна, додека тој број во Кина и Јапонија е двојно помал. Овие пациенти покажуваат намалена осетливост на дејството на инсулин, што особено корелира со абдоминалната гојазност. Зголемените адипоцити, црниот дроб и мускулните клетки на овие лица се резистентни на складирање на додатен гликоген и триглицериди во своите депоа. Често е присутна и хиперплазија на бета-клетките и поради тоа има нормален или зголемен инсулински одговор на глукоза во раната фаза на болеста. Подоцна доаѓа до намалување на секрецијата на бета-клетките. Главната причина за резистенцијата на инсулин во целните ткива на обезните личности е пострецепторски дефект во инсулинското дејство. Како последица на тоа настанува хиперинсулинизам кој уште повеќе ја зголемува резистенцијата со

„down“ регулација на инсулинските рецептори. Кога ќе се појави хипергликемија, специфичниот глюкозен транспортер, исто така, придонесува за резистенцијата.



Слика 14. Тип 2 дијабетес мелитус

Figure 14. Type 2 diabetes mellitus

Кога ќе се појави инсулинска резистенција кај тип 2 дијабетесот, се смета дека дијабетесот претставува само еден дел од метаболичкиот синдром. (Метаболички синдром, синдром X, се термини кои имаат за цел да објаснат ентитет кој се карактеризира со метаболички нарушувања, во чиј склоп се среќава и висок крвен притисок, инсулинска резистенција, дислипидемија - низок ХДЛ (HDL), високи триглицериди, централна обезност и прогресираща коронарна артериска болест).

Заедно со хипергликемијата, дислипидемијата и хипертензијата води до срцеви заболувања и мозочен удар.

Пореметеното дејство на инсулинот доведува до хипергликемија која предизвикува хиперинсулинемија. Хиперинсулинемијата не може да ја поправи хипергликемијата и тогаш тип 2 дијабетесот ќе стане манифестен. Големата

количина инсулин ја зголемува ретенцијата на тубулите во бубрегот што доведува до хипертензија. Се зголемува продукцијата на ВЛДЛ (VLDL) во црниот дроб, предизвикувајќи хипертриглицеридемија и до намалени нивоа на ХДЛ (HDL) холестерол, што исто така е поврзано со хиперинсулинемија. Високите нивоа на инсулин можат да предизвикаат и атеросклероза. Тромбите во атероматозните садови претставуваат поголем ризик од синдромот на инсулинска резистенција, бидејќи тие се поврзани со PAI-1 (инхибитор на плазминоген активатор 1) циркулирачкиот фактор кој го продуцираат адипоцитите на оментумот и висцералното ткиво за да го инхибира разградувањето на масите.

Класичните симптоми како што се полиурија, жед, поматување на видот, парестезија, слабост се манифестации на хипергликемијата и хиперосмотската диуреза и се присутни и кај тип 1 и кај тип 2 дијабетесот, меѓутоа кај тип 2 ретко се појавуваат на почетокот на болеста.

Поголемиот број пациенти имаат подмолен почеток на болеста, кој може да биде асимптоматски со години, особено кај гојазни пациенти, каде болеста се открива случајно при рутински анализи. Хроничните инфекции на кожата, генерализираниот пруритус, габичен вулвовагинитис кај жената и баланитис кај мажите можат да укажуваат на постоење дијабетес. Докажано е дека овој тип дијабетес се јавува повеќе кај пациенти со андроиден тип на гојазност (јаболко облик) со зголемен обем на половината (>88 см за жени и >102см кај мажи), отколку кај пациенти со гиноиден (круша облик) на гојазност. Самата гојазност покрај инсулинска резистенција, води и до хипертензија, дислипидемија и срцеви заболувања.

Табела 3. Споредба на тип 1 и 2 дијабетес

Figure 3. Comparison of type 1 and 2 diabetes

Класификација на дијабетесот / Classification of diabetes	Дијабетес мелитус тип 1 / Diabetes mellitus type 1	Дијабетес мелитус тип 2 / Diabetes mellitus type 2
Почеток на болеста / Beginning of the disease	Ненадеен / Sudden	Постепен / Gradual
Возраст на појава на болеста / Age of onset	Кај сите возрасти (особено кај младите) / All ages (Mainly in youths)	Главно кај возрасните / Mainly in adults
Градба на тело / Constitution type	Слаба или нормална / Thin or normal	Најчесто обезна / Mostly obese
Кетоацидоза / Cetoacidosis	Вообичаено присутна / Usually present	Ретка / Rare
Автоантитела / Autoantibodies	Обично присутни / Usually present	Нема / No
Ендоген инсулин / Endogenous insulin	Низок или нема / Low or there is no	Нормален, намален или зголемен / Normal, decreased or increased
Совпаѓање кај идентични близнаци ни	50%	90%

близнаци / Coincidence at identical twins		
Преваленца / Prevalence	Незначителна / Slight	Висока (90% од дијабетичарите) / High (90% of diabetics)

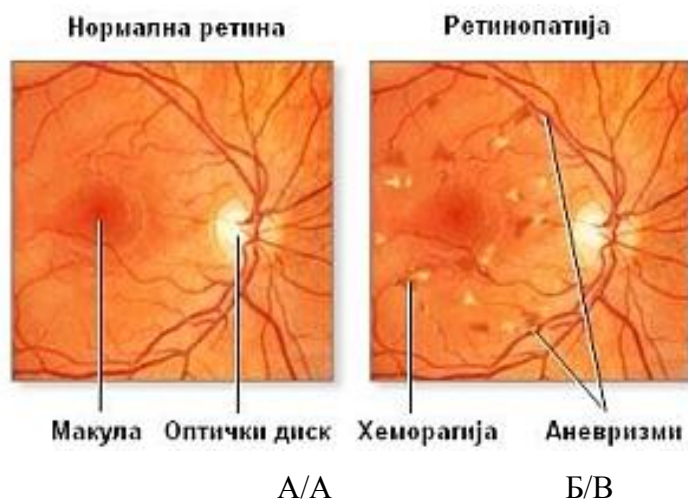
3.4. Компликации од дијабетес мелитус тип 2 кај обезни пациенти

Тип 2 дијабетесот поради асимптоматскиот почеток е тешко да се дијагностицира и затоа кај лицата кои подолго време боледуваат од шеќерна болест постои зголемен ризик од појава на хронични компликации како последица од нерегулираниот шеќер во крвта. Хроничните компликации на дијабетес тип 2 се јавуваат 10-15 години по појавата на болеста.

Тие компликации можеме да ги поделиме во две групи и тоа: **микроангиопатии** (оштетување на малите крвни садови) и **макроангиопатии** (оштетување на големите крвни садови).

Во првата група микроангиопатии можеме да ги спомнеме:

- дијабетичната ретинопатија - оштетување на капиларите во мрежницата на окото и опасност од појава на катаратка (перде) и слепило;



Слика 15. А. Нормална ретина Б. Ретинопатија
Figure 15. A. Normal retina B. Retinopathy

- дијабетична нефропатија - оштетување на гломеруларното капиларно корито (гломерулосклероза) со потенцијална опасност од појава на бубрежно затнување (ренална инсуфициенција).

Третиот тип од микроангиопатиите е појава на дијабетична невропатија (оштетување на капиларите кои ги хранат со крв нервните стебла, а со тоа доведуваат до нивно изумирање (денервација) и нивна нарушена функција со појава на силни болки во нозете, нарушено чувство на допир и атрофија на мускулите).



Слика 16. Шема на дијабетична невропатија
Figure 16. Scheme of diabetic neuropathy

Од макроангиопатиите треба да се споменат појавата на:

- коронарна артериска болест на срцето со огромна можност за појава на инфаркт; (утврдено е дека во 60-70 % кај дијабетичарите со возраст над 65 години, причина за смрт е компликација од страна на кардиоваскуларниот систем);
- периферна васкуларна болест - затнување на артериите најчесто на нозете и појава на гангрена;
- висок притисок (хипертензија) која е 3 пати почеста кај болните од оваа болест;
- цереброваскуларна болест со можност за појава на тромбоза (затнување) на крвните садови во мозокот, но не е исклучена и можноста од мозочно крвање кое може да биде со фатален исход.

Синдром на дијабетично стапало кое се јавува кај овие пациенти е последица на невроисхемиски промени, кои можат да се искомплицираат со дополнителни промени. Појавата на чиреви (улцерации) на стапалото, потоа појавата на гангрена и ампутацијата предизвикана од нив, се значајни причинители на морбидитетот и инвалидноста кај лицата заболени од дијабетес. Овие компликации претставуваат голем медицински, социјален и економски проблем и значајно го намалуваат квалитетот на животот на заболениот.

Во Македонија, речиси 70% од ампутациите на екстремитетите се должат на нетретирани улцерации на дијабетичното стапало [25].



Слика 17. Улцер на дијабетично стапало
Figure 17. Diabetic foot ulcer



Слика 18. Синдром на дијабетично стапало
Figure 18. Diabetic foot syndrome

Пациентите со тип 2 дијабетес имаат и:

- гастроинтестинални пореметувања како што се: гастропареза (задоцнето стомачно празнење придружено со подуеност на стомакот, мачнина и повраќање), дијареа, констипација (запек);
- генитоуринарни пореметувања: цистопатија, еректилна дисфункција, сексуална дисфункција кај жените, честа склоност кон инфекции;
- кожни промени: чиреви, габични инфекции, пликови со различна големина, црвенило, намалена осетливост кон топлина, плускавци на стапалата и др. [26].

Истражувачите од Квинс (Queen's) универзитетот во Белфаст откриле дека кај дијабетичарите масата на сперматозоидите е намалена, додека останатите параметри како што се: продукцијата и концентрацијата на сперма, обликот на сперматозидите и нивната структура и подвижност се нормални. Сепак, откриено е дека има многу повеќе оштетувања во структурата на ДНА на сперматозоидите кај заболениите од дијабетес [27]. Овие оштетувања можат да ја намалат плодноста кај мажите и се поврзани со честите спонтани абортуси.

Кај пациентите со тип 2 дијабетес мелитус може да се јави и некетонска хиперосмоларна кома (состојба на многу високо ниво на глукоза во крвта, која предизвикува намалено ниво на свесност и низок крвен притисок).

4. ДИЈАГНОСТИЧКИ ПОСТАПКИ ПРИ ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 КАЈ ОБЕЗНИ ПАЦИЕНТИ

Светската здравствена организација ја дефинира шеќерната болест или дијабетес (како тип 1, така и тип 2), како еднократно читање на покачено ниво на глукоза во крвта, пропратено со симптоми, односно, како зголемени вредности во текот на две мерења [16]:

- Глукоза во плазмата на гладно ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) или
- Глукоза во плазмата $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL), која се утврдува со орален тест за толеранција на глукоза, кој се мери два часа по оптоварување со 75 g глукоза во раствор.



Слика 19. Насоки за дијагностика на дијабетес мелитус

Figure 19. Directions for diabetes mellitus diagnosis

Втора метода за дијагностицирање на дијабетес мелитус тип 2 е поединечна вредност на глюкоза во крвта поголема од 11.1 mmol/L (200 mg/dL) во комбинација со вообичаените симптоми или присуство на повеќе од 6.5% гликозилиран хемоглобин (HbA_{1c}). Во 2009 година, Меѓународниот експертски комитет во кој беа вклучени претставници од Американската асоцијација за дијабетес (ADA – American Diabetes Association), Интернационалната федерација за дијабетес и Европската асоцијација за проучување на дијабетес препорачаа употреба на гликозилираниот хемоглобин A1c (HbA_{1c}) за дијагностицирање на дијабетот заедно со останатите лабораториски испитувања кои се правеа дотогаш, со праг на вредност (HbA_{1c}) ≥6,5%. Во случај на позитивни наоди тестовите треба да се повторат, освен кај лица со вообичаени симптоми и ниво на шеќер во крвта >11.1 mmol/L (>200 mg/dL) [28].

Прагот за утврдување на дијабетесот се темели на врската меѓу резултатите од мерењата на глюкозата на гладно, оралниот тест за толеранција

на глукоза и HbA_{1c}, како и компликации како што се потешкотии со видот. Се користат и поединечни испитувања на крвта (рандом гликемија тест), бидејќи се попрактични за пациентите [20]. Предноста на HbA_{1c} тестот е во тоа што не е потребно пациентот да биде гладен и резултатите се постабилни, но негативна страна е неговата цена, која е повисока во однос на мерењето на глукоза во крвта. Се проценува дека околу 20% од заболените во Соединетите Американски Држави воопшто не знаат дека имаат шеќерна болест [20].

Критериумите за дијагноза на дијабетес според Американската асоцијација за дијабетес (ADA – American Diabetes Association) се следниве:

- гликемија на гладно ≥ 7.0 mmol/L,
- гликемија по 2 часа при орален глукоза толеранс тест ≥ 11.0 mmol/L или
- гликозилиран хемоглобин A1c $\geq 6.5\%$.

Критериумите за дијагноза на преддијабетес според истата асоцијација се следниве:

- гликемија на гладно од 5.6-6.9 mmol/L,
- гликемија по 2 часа при орален глукоза толеранс тест 7.8-11.0 mmol/L или
- гликозилиран хемоглобин A1c 5.7-6.4%.

Критериуми за метаболичен синдром кај пациенти со ризик за кардиоваскуларни заболувања според Националниот холестерол едукациски програм - Третман панел 3 (National Cholesterol Education Program – NCEP) за возрасни се:

- абдоминална обезност: обем на струк кај жени ≥ 88 см, а кај мажи ≥ 102 см,
- атерогена дислипидемија: кај жени HDL-холестерол < 1.3 mmol/L, а кај мажи HDL-холестерол < 1.0 mmol/L,
- триглицериди и кај мажи и жени над 1.7 mmol/L или терапија со антихиперлипемии,
- покачен крвен притисок $\geq 130/85$ mmHg или терапија со антихипертензивни,
- гликемија на гладно ≥ 5.6 mmol/L.

Потребно е исполнување на најмалку три критериуми за дијагноза на метаболичен синдром.

Претходно споменавме дека дијабетес мелитус тип 2 се карактеризира со високо ниво на глюкоза во крвта како резултат на инсулинска резистенција и релативен недостаток на инсулин [29]. Ова е спротивно на тип 1 дијабетесот, каде постои апсолутна дефициенција на инсулин, поради оштетување на Лангерхансовите островца на панкреасот. Тип 2 дијабетесот се разликува и од гестацискиот дијабетес каде високите нивоа на шеќер во крвта се поврзани со бременоста. Тип 1 и 2 дијабетесот обично можат да се разликуваат според околностите во кои се јавуваат. Доколку дијагнозата е сомнителна, тестовите за антитела се корисни за потврдување на тип 1 дијабетес, додека C- пептид тестот служи за потврдување на тип 2 дијабетесот, бидејќи нивоата на C- пептид се нормални или високи кај тип 2, а ниски кај тип 1.

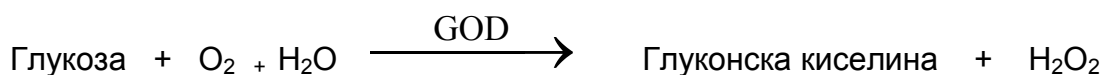
4.1. Одредување на глюкоза во крвта на гладно – Fasting plasma glucose (FPG)

Одредувањето на нивото на глюкоза во крвта е основен параметар за поставување дијагноза и проценка на контролата на дијабетесот. Други примени на тестот се детекција на неонатална хипогликемија за да се исклучи постоењето на карцином во панкреас, како и проценка за јаглехидратниот метаболизам кај различни заболувања. Во оваа анализа се користи плазма или серум од венска крв, бидејќи кај полната венска крв хематокритот има одредено влијание врз резултатите. Пациентите кои ќе се тестираат не треба да јадат или пијат, освен вода, од 10-12 часа пред изведувањето на тестот.

Глукозата, најчесто, лабораториски се одредува со две методи: методата *GOD-PAP* - ензимски фотометриски тест и со хексокиназната метода.

Со првата метода концентрацијата на глюкоза се определува според нејзината ензимска оксидација под дејство на ензимот **глюкоза оксидаза (GOD)**, кој е многу специфичен ензим и реагира само со Д-глукозата. Д-глукозата со глюкоза оксидаза како катализатор оксидира во глюконска киселина и се ослободува водороден пероксид кој под дејство на ензимот пероксидаза (POD) во присуство на 4-аминофеназон и фенол развива црвенкасто-

виолетово обојување од соединението кинон (кинонимин). Кинониминот е црвенкасто-виолетов по боја, а интензитетот на бојата зависи од концентрацијата на глюкоза. Интензитетот на обојувањето се мери фотометриски на 505 nm, 510 nm или 540 nm.



Материјалот за анализа е серум, хепаринизирана плазма или ЕДТА плазма, сепарирана од крвните клетки најдоцна 1 час по земање на крвта. Стабилност на материјалот се постигнува по додавање на гликолитичкиот инхибитор (NaF, KF).

Табела 4. Шема за подготовка на слепа проба, стандард и анализа кај *GOD-PAP*: ензимски фотометриски тест

Table 4. Scheme for preparing blank test, standard and analysis at "GOD-PAP": enzymatic photometric test

	Слепа проба/ The blank	Стандард/ Standard	Анализа/ Analysis
Серум, хепаринизирана плазма или ЕДТА плазма/ Serum, heparinized plasma or EDTA plasma	/	/	10 µL
Стандард/ Standard	/	10 µL	/

Дестилирана вода/ Distilled water	10 µL	/	/
Реагенс/ Reagent	1000 µL	1000 µL	1000 µL

Се меша и се инкубира 20 минути на 20-25 °C или 10 минути на 37 °C. Се мери апсорпцијата на автоматски фотометриски системи наспроти слепата проба во тек на 60 мин.

Пресметувањето се врши со стандард или калибратор по формулата:

$$\text{Глукоза (mg/dL)} = \frac{\Delta A \text{ Анализа}}{\Delta A \text{ Стандард/Калибратор}} \times \frac{\text{Концентрација на стандард}}{\text{Калибратор}},$$

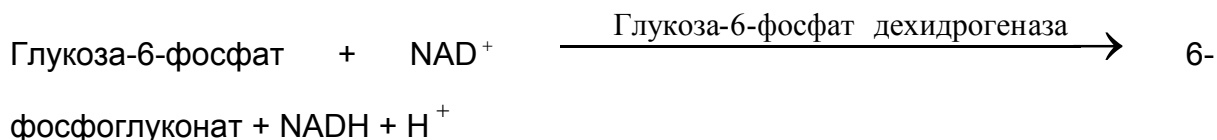
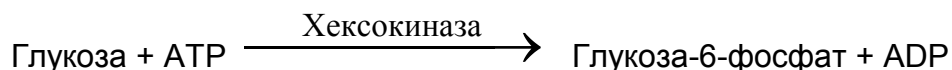
каде ΔA Анализа е апсорпција на анализа, а ΔA Стандард е апсорпција на стандард.

Фактор на конверзија на глюкозата од mg/dL во mmol/L е: Глукоза (mg/dL) \times 0.05551 = Глукоза (mmol/L).

Со оваа метода за одредување гликемија е можна позитивна или негативна интерференција на резултатите. На пример, зголемени вредности на мочна киселина, билирубин или аскорбинска киселина даваат лажно намалени вредности на глюкозата, бидејќи овие супстанции се оксидираат од страна на водород пероксид. Како резултат на тоа се оневозможува оксидацијата и детекцијата на хромогенот (кинонимин). Силно оксидирачки супстанции, пак, даваат лажно покачени вредности.

Хексокиназната метода се смета за попрецизна од глюкоза оксидазната метода, бидејќи реакцијата со глюкоза-6-фосфат дехидрогеназа е високо специфична и е помалку подложна на интерференција. Хексокиназата ја катализира фосфорилацијата на глюкозата во присуство на АТФ (ATP) како донатор на фосфор до глюкоза-6-фосфат и АДП (ADP). Глукоза-6-фосфат

понатаму под каталитичкото дејство на ензимот глюкоза-6-фосфат-дехидрогеназа во присуство на нокотинамид аденин динуклеотид (NAD) се оксидира до 6-фосфоглуконат, при што еден мол од коензимот NAD^+ се редуцира до еден мол $\text{NADH} + \text{H}^+$ за секој мол присуство на глюкоза.



НАДХ (NADH) има силна максимална апсорпција на 340 nm. Степенот на појавување на NADH може да се мери спекторфотометриски и е правопрпорционален со концентрацијата на глюкоза присутна во примерокот. Овој метод е општо прифатен како референтен метод, бидејќи на него не влијаат аскорбинската или мочната киселина. Единствено, хемолизата на крвта или екстремно покачениот билирубин можат да дадат лажно намалени резултати. Хексокиназната метода се изведува на серум или плазма, со користење на хепарин, ЕДТА (EDTA), флуорид, оксалат или цитрат како антикоагуланс.

Нормалните вредности на гликемија наутро на празен stomак се движат во границите од 3.9-6.1 mmol/L. Нивото на глюкоза над 7.0 mmol/L или (126 mg/dL) укажува на присуство на дијабетес.

4.2. Орален глюкоза толеранс тест – ОГТТ

Орален глюкоза толеранс тест служи за детекција на дијабетес мелитус или нарушена толеранција на глюкоза. Тестот трае два часа при што се мери концентрацијата на глюкоза во крвта и урината во одредени временски интервали [30].

Пациентот три дена пред изведувањето на тестот треба да внесува храна богата со јаглехидрати (150 g на ден). Четири дена пред изведувањето на тестот не смее да внесува лекови (во договор со лекарот) кои влијаат на

метаболизмот на глюкозата. 12 часа пред изведувањето на тестот пациентот не смее да јаде, пуши или физички да се оптеретува. 30 минути пред изведувањето на тестот пациентот треба да мирува.

Земањето на првиот примерок на крв е наутро, на празен stomак, а потоа на пациентот му се дава 75 g глюкоза, растворена во околу 300 ml вода. Истовремено со земањето крв, се зема и примерок на урина за анализа на глюкоза и кетонски тела (позитивните резултати се контраиндикација за изведување на тестот). Во текот на тестот пациентот мора да мирува, не смее ништо да јаде, ниту да пуши. По 120 минути повторно се зема крв за анализа.

Табела 5. Дијагностички вредности на глюкозата за дијабетес мелитус и нарушена глюкозна толеранција

Table 5. Diagnostic values for glucose in diabetes mellitus and impaired glucose tolerance (IGT)

Концентрација на глюкоза/ Concentration of glucose (mmol/L)				
	Полна крв/ Whole blood		Плазма/ Plasma	
	Венска/ Venous	Капиларна/ Capillary	Венска/ Venous	Капиларна/ Capillary
Diabetes mellitus				
На гладно/ Fasting	≥6.1	≥6.1	≥7	≥7
По 120 минути/ After 120 minutes	≥10.0	≥11.1	≥11.1	≥12.2
Нарушена глюкозна толеранција/ Impaired glucose tolerance				

На гладно/ Fasting	≤6.1	≤6.1	≤6.1	≤6.1
По 120 минути/ After 120 minutes	6.7-10.0	7.8-10.0	7.8-11.1	8.9-12.2

Намалени вредности на ОГГТ можат да се сретнат при септикемија, вирусен хепатитис, рак на панкреас, феохромацитом, хипертироидизам, акромегалија, хиперфункција на кората на надбубрежната жлезда, синдром на полицистични јајници, хиперлиппротеинемија, хепатоцелуларна дегенерација, цистична фиброза, таласемија, цироза, хроничен панкреатитис, акутно и хронично оштетување на бубрегот, ревматоиден артритис.

Оралниот глюкоза толеранс тест се користи и за воспоставување дијагноза за гестациски дијабетес.

4.3. Случајна (рандом) гликемија

Случајна (рандом) гликемија претставува мерење на глюкозата во крвта по случаен избор. За овој тест не е потребно да се изведува на гладно. Вредности поголеми од 12.2 mmol/L придружени со симптоматологија како слабеење, полидипсија, полиурија, полифагија се критериум за поставување дијагноза на дијабетес мелитус. Кај асимптоматски индивидуи треба да се повтори или да се направи гликемија на гладно или орален глюкоза толеранс тест или гликозилиран хемоглобин A1c.

4.4. Гликозилиран хемоглобин (HbA_{1c})

Во текот на последните две децении, на основа на резултатите на голем број истражувања, широко е прифатен ставот дека е неопходно да се постигне

и да се одржува стриктна метаболичка контрола на концентрацијата на глюкоза, за да се спречи појавата на хронични компликации од дијабетесот. Заради тоа, современиот пристап опфаќа одредување на гликемијата на гладно и пред и по 2 часа од главниот оброк (најчесто во вид на дневен профил на гликемија), а посебно значење има одредувањето на гликозилираниот хемоглобин HbA_{1c} , т.е. фракција на хемоглобин која неензимски се гликозилира [31].

HbA_{1c} сочинува околу 80% од вкупниот HbA_1 , а настанува со кондензација на N-терминалниот валин на хемоглобинот со глюкозата во двата β -ланци. При тоа најпрво се создава нестабилна Шифова база (Schiff) („пре- A_{1c} “ или нестабилен A_{1c}), која потоа со Аматориево преместување преминува во стабилен кетоамин. Иако вкупниот гликозилиран Hb се состои од повеќе фракции, одредувањето на HbA_{1c} е сосема доволно за потребите на дијагностиката.

Гликозилирањето на хемоглобинот е неензимски процес, кој се одвива континуирано во текот на животот на еритроцитите. Концентрацијата на HbA_{1c} , или вкупниот HbA_1 е пропорционална со просечната концентрација на глюкозата во крвта во текот на два или три месеци. Бидејќи животниот циклус на еритроцитите е 120 дена, а гликозилирањето на хемоглобинот не е линеарен процес, туку во најголем дел се одвива во втората половина од животниот век на еритроцитите, не постои рационална основа нивото на HbA_{1c} да се анализира во интервал пократок од 60 дена, а се смета дека овој параметар го мери просечното ниво на гликемија во период од 8-12 недели. Заради тоа, HbA_{1c} се користи за пратење на метаболичката контрола на дијабетесот (уделот на HbA_{1c} не зависи од краткорочни промени во концентрацијата на глюкоза во плазмата). Нивото на HbA_{1c} е значајно намалено кај сите состојби со скратен век на еритроцитите, што треба да се има предвид при толкувањето на резултатите.

Кај здрави личности уделот на нестабилниот „пре- A_{1c} “ изнесува 5-8% од вкупниот HbA_1 , а кај дијабетичари таа граница е многу поширока во зависност од промените на концентрацијата на глюкоза. Нестабилниот „пре- A_{1c} “ покажува брзи промени на концентрацијата при најмали промени на концентрацијата на глюкоза и не е добар показател на гликемијата за подолг временски период.

Многу методи заедно со стабилниот HbA_{1c}, го мерат и нестабилниот „пре-A_{1c}“. Поради тоа кај таквите методи, прво мора да се отстрани нестабилниот „пре-A_{1c}“, за да не се добијат лажно високи резултати. Ова се постигнува со инкубација на еритроцитите во физиолошки раствор или пуфер со pH 5.6, со што „пре-A_{1c}“ се разложува на HbA и глукоза.

Најчести методи за одредување на HbA_{1c} се: јоноизменувачка хроматографија, афинитетна хроматографија, имунохемиски методи, електрофореза и HPLC [31]. Биолошкиот материјал кој се користи за одредување на уделот на гликозилираниот хемоглобин е полна крв, со ЕДТА (EDTA) или хепарин.

Референтна метода за одредување HbA_{1c} е **HPLC методата**. Во првиот чекор хемоглобинот се разложува на пептиди со ензимот ендопроотеиназа Glu-C. Во вториот чекор се раздвојуваат гликолизираните и негликолизирани N-терминални хексапептиди на β-ланецот. Нивната концентрација се одредува со HPLC/масена спектрометрија или со дводимензионален пристап: HPLC и капиларна електрофореза со UV детекција. И двата принципа даваат идентични резултати. Нивото на HbA_{1c} се пресметува од односот на гликозилиран и негликозилиран хексапептид. Заради големата специфичност на референтната метода, резултатите се пониски во однос на вредностите добиени со комерцијалните методи.

Јоноизменувачка хроматографија се изведува на микроколони со слабо кисели катјонски изменувачи. Принципот на раздвојување на фракциите на Hb се заснова на разликите во наелектризирањето. Јонската јачина и pH на пуферот со кои се врши елуација од колоната се избираат така што гликолизираниот Hb да биде помалку позитивно наелектризиран од вкупниот Hb, со што се спречува негово врзување за негативно наелектризираната смола во колоната. Заради тоа HbA_{1c} се елуира од колоната, а останатите фракции остануваат врзани. Со примена на пуфер со друга pH вредност и јонска јачина се испираат сите заостанати фракции на хемоглобин од колоната. Процентуалниот дел на гликозилираниот хемоглобин се пресметува на основа на односот на апсорпцијата на двата елуати.

Кај алтернативниот начин на одредување на HbA_{1c} од колоната се елуира само гликозилираниот Hb со примена на пуфер со одговарачка pH вредност и

јонска јачина. По тоа, уделот на HbA_{1c} се пресметува од апсорпцијата на елуатот во однос на апсорпцијата на одговарачкото разредување на почетниот хемоллизат (принцип метода која се работи на вежби). На репродуктибилноста на резултатите влијае температурата, pH и јонската јачина на пуферот.

Принципот на **колориметриска метода** е хидролиза на гликозилираниот хемоглобин во присуство на оксална киселина при што се ослободува 5-хидроксиметил фурфурал. Реакцијата се одвива во текот на 5 часа на 100°C. Потоа реакциската смеса се лади, а протеините се таложат со трихлороцетна киселина. Во супернатантот се додава тиобарбитурна киселина и апсорпцијата на настанатиот обоен производ се мери на 443 nm. На резултатот не влијаат нестабилните форми на гликолизирани хемоглобин.

Во **спектрофотометриската метода** доаѓа до реакција помеѓу инозитол-хексафосфат со N-терминалните аминокиселини на β-ланецот на вкупниот хемоглобин, што доведува до промена на неговиот апсорпциски спектар (намалување на апсорпцијата на 560 nm и пораст на 633 nm). Бидејќи, инозитол-хексафосфат не може да реагира со гликозилираниот хемоглобин, неговиот спектар не се менува, па промената на апсорпцијата по додавање на овој реагенс е обратно пропорционална со концентрацијата на гликолизираниот хемоглобин.

Електрофореза е метода на раздвојување на гликозилираниот хемоглобин на агарозен гел, како резултат на различните наелектризирања во однос на вкупниот хемоглобин. Квантитативното одредување на фракциите се изведува денситометриски. Пред изведувањето на електрофорезата неопходно е да се отстранат лабилните фракции на хемоглобин.

Со техниката на **изоелектрофокусирање** HbA_{1c} се издвојува од HbA_{1a} и HbA_{1b}, врз основа на различната подвижност во pH градиентот (pH 6-8) на полиакриламиден гел.

При **методата афинитивна хроматографија** се користи колона со агар, на која е врзана m-аминофенил-борна киселина. За неа се врзува гликозилиран хемоглобин, а негликозилираните форми само поминуваат низ колоната. Гликозилираниот хемоглобин потоа се елуира со раствор на сорбитол, кој го раскинува комплексот на глюкоза со борна киселина. Апсорпцијата на овие

хемоглобински фракции се мери на 415 nm и од нив се пресметува содржината на гликохемоглобинот.

Имунотурбидиметрија се заснова на одредување на гликозилираниот хемоглобин во вкупниот хемоглобин со инхибиција на аглутинацијата. HbA_{1c} се врзува за HbA_{1c} антитела (At) на латекс честички. Бидејќи е присутно само едно специфично врзувачко место на HbA_{1c} молекулата, по врзувањето со At не доаѓа до аглутинација. Потоа дополнително се додава аглутинирачки реагенс – синтетски полимер, кој во себе содржи повеќекратни копии на имунореактивен HbA_{1c} кој се врзува за слободните места на латекс честичките. Во примерокот без HbA_{1c}, аглутинирачкиот реагенс се врзува за сите слободни места на латекс честичките, а настанатата аглутинација се мери со турбидиметрија. Ако во примерокот е присутен HbA_{1c}, тој ќе се врзува за антителата на латекс честичките (нема аглутинација), што доведува до намален број слободни места на латекс честичките за врзување на аглутинирачкиот реагенс. Тоа ќе се манифестира со намалена апсорпција која е пропорционална на концентрацијата на HbA_{1c}. Уделот на HbA_{1c} претставува однос на гликолизираниот и вкупниот хемоглобин: $\text{HbA}_{1c} (\%) = \text{HbA}_{1c} (\text{g/L}) / \text{вкупен Hb} (\text{g/L}) \times 100$.

Без оглед на методолошките разлики, во текот на последните години одредувањето на HbA_{1c} се користи за утврдување на поврзаноста на хипергликемија и ризикот од појава на хронични компликации на дијабетесот. Намалувањето на просечните вредности на HbA_{1c} во текот на годината за само 1%, го намалува ризикот од појава на микроваскуларни компликации за 37%, периферни васкуларни болести за 43%, инфаркт на миокардот за 14% и исхемиски мозочен удар за 12%. Овие наоди ја афирмираа примената на HbA_{1c} како исклучително важен параметар при дијагнозата и пратењето на метаболичката контрола на дијабетесот во секојдневната пракса.

Критериумот за дијагноза на дијабетес или промена на терапијата (на пример, кај дијабетес мелитус тип 2 од орални агенси на инсулинска терапија) е HbA_{1c} $\geq 6,5\%$. Кај здрави луѓе уделот на HbA_{1c} изнесува 4-6%.

На основа на добиените резултати за HbA_{1c}, може да се пресмета просечната концентрација на глукоза во последните 6-8 недели (просечна гликемија

$$\text{Просечна концентрација на глюкоза (mmol/L)} = 1,76 \times \text{HbA}_{1c} (\%) - 3,67$$

Меѓународната федерација за клиничка хемија и лабораториска медицина (IFCC) направи нов стандард кој е специфичен за HbA_{1c} и разви референтна метода за негово одредување. Претставниците на АДА (ADA), ЕАСД (EASD), ИДФ (IDF) и ИФЦЦ (IFCC) ја усвоија ИФЦЦ (IFCC) методата за HbA_{1c} како глобален стандард за калибрација на сите методи за одредување на HbA_{1c}, како и нов начин на изразување на резултатите на HbA_{1c} во IFCC единици (mmol/mol), покрај постоечките %.

Резултатите за HbA_{1c} изразени во mmol/mol се според ИФЦЦ (IFCC) референтната метода и претставуваат mmol HbA_{1c} на mol вкупен хемоглобин (за кој не е врзана глюкоза).

Табела 6: Однос помеѓу старите и новите единици за HbA_{1c}
Table 6. Ratio between old and new units for HbA_{1c}

HbA _{1c} (DCCT/NGSP) (%)	HbA _{1c} (IFCC) (mmol/mol)
4,0	20
5,0	31
6,0	42
6,5	48
7,0	53
7,5	58
8,0	64
8,5	69
9,0	75

9,5	80
10,0	86

Преведувањето на резултатите од % во mmol/mol е можно со примена на така наречената „мастер равенка“:

$$\text{HbA}_{1c} (\text{mmol/mol}) = [\text{HbA}_{1c} (\%) - 2,15] \times 10,929$$

Резултатите за HbA_{1c} (изразени во % или во mmol/mol) можат да бидат лажно покачени или намалени при одредени состојби како што се: хемолерна анемија каде животниот век на еритроцитите е пократок, присуство на абнормални форми на хемоглобин или болест на бубрезите или црниот дроб. Во бременоста резултатите за HbA_{1c} се пониски за 0.5% главно поради хемодилуцијата и други фактори. Поради присуство на абнормален хемоглобин, резултатите за HbA_{1c} можат да варираат во зависност од применетата метода за одредување, како и од типот на хемоглобинопатија. Во ваква состојба се препорачува резултатите од одредувањето на HbA_{1c} да се користат за пратење на гликемиската контрола на пациентот, а не како целни вредности.

4.5. Квантитативно ин витро одредување на холестерол во серум или плазма со ензимска метода

Холестеролот е стероидно соединение кое спаѓа во групата масти. Бидејќи холестеролот учествува во создавањето на жолчната киселина, на половите хормони и на хормонот на надбубрежната жлезда, тој е од есенцијално значење за нормално функционирање на организмот.

Речиси 2/3 од холестеролот се синтетизира во црниот дроб (800 - 900 mg) – ендеген холестерол, а само 1/3 се внесува со храната – егзоген холестерол (исклучително од продукти од животинско потекло, бидејќи растенијата не содржат холестерол).

Се транспортира во плазмата преку липопротеини, комплекси помеѓу липиди и аполипопротеини. Постојат 4 класи липопротеини: липопротеини со висока густина (HDL), липопротеини со ниска густина (LDL), липопротеини со многу ниска густина (VLDL) и хиломикроци.

Табела 7. Поделба на липопротеините според густината

Table 7. Classification of lipoproteins according to their densities

Име/ Name	Густина/ Density (g/mL)	Липид/ Lipid %	Протеин/ Protein %
Хиломикроци/ Chylomicrons	0,94	98	2
VLDL (Липопротеини со многу ниска густина/Very-low-density lipoprotein)	0,940–1,006	90	10
LDL (Липопротеини со ниска густина/ Low-density lipoprotein)	1,006–1,063	75	25
HDL (Липопротеини со висока густина/ High-density lipoprotein)	1,063–1,210	60	40

Липопротеинот со ниска густина е главниот носач на холестерол во крвта. Ако во крвта има покачено ниво на овој холестерол, тој може бавно да се наталожува на ѕидовите од артериите што го хранат (снабдуваат) срцето и мозокот. Заедно со другите супстанции може да се формира плака - густ, јак талог што може да ги затне артериите. Оваа болест е наречена атеросклероза. Згрутчената крв (тромб) што се формира во близина на оваа плака може да го блокира протокот на крвта кон делот од срцевиот мускул и да предизвика срцев удар, а тромбот може да го блокира протокот на крвта кон делот од мозокот. Високото ниво на ваков холестерол (130 mg/dL и повеќе) се одразува на зголемен ризик од срцево заболување. Затоа ЛДЛ (LDL) холестеролот често е

наречен „лош“ холестерол. Пониско ниво на ЛДЛ (LDL) холестерол се одразува на понизок ризик од срцево заболување.

ХДЛ (HDL), пак, ја создава еластичноста на крвните садови и неговиот недостаток во организмот ги прави крвните садови крути и нееластични. ХДЛ (HDL) циркулира низ крвта и го отстранува вишокот холестерол од крвта и од ткивото и го враќа во црниот дроб. На овој начин се намалува веројатноста од насобирање холестерол по сидовите на крвните садови, како и веројатноста од кардиоваскуларни болести. Ваквиот холестеролот се нарекува „добар“ холестерол.

За здрави лица, во чие семејство нема срцеви заболувања, нивото на вкупниот холестерол во крвта не би требало да е поголем од 5 mmol/L, при што ХДЛ (HDL) да е поголем од 1 mmol/L, а ЛДЛ (LDL) да е помал од 3 mmol/L.

Секое зголемено ниво на холестерол над овие референтни вредности (посебно на LDL холестеролот) ја зголемува опасноста од срцеви заболувања.

Жените имат помала опасност од заболувања на срцето и крвните садови во споредба со мажите, благодарение на влијанието на заштитното дејство на женските полови хормони (естрогени), но само до менопаузата. Потоа, жените имаат ист ризик како и мажите, а понекогаш тој ризик е и поголем. Мажите се позагрозени од жените, бидејќи машкиот полов хормон, тестостерон, го намалува нивото на ХДЛ (HDL) холестеролот, кој пак делува заштитно спречувајќи ги наталожувањата на масните наслаги на сидовите на крвните садови.

Зголеменото ниво на холестерол во крвта не секогаш е поврзано со зголемената телесна тежина. Голема заблуда е дека само дебелиите луѓе имаат зголемен холестерол во крвта. Повеќето луѓе најчесто имаат зголемен холестерол, кој е условен од генетско-наследна предиспозиција, иако имаат нормална тежина или се дури и слаби. Сепак, најчесто дебелиите луѓе, имаат зголемен холестерол во крвта.

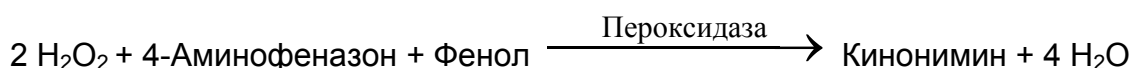
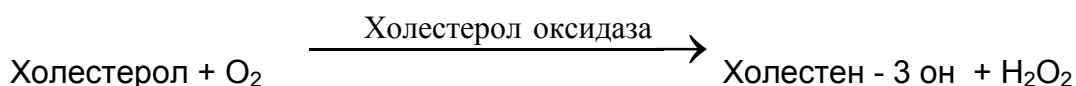
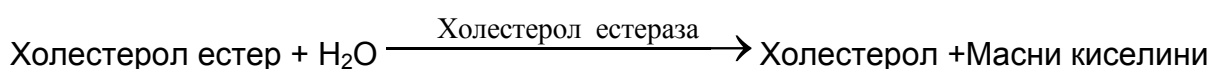
Кај половина од пациентите со зголемено ниво на холестерол во крвта, причината за тоа е неправилната исхрана, а кај другата половина од нив, причината е генетската предиспозиција.

Сите продукти од животинско потекло: јајца (жолчка), црн дроб, мозок, путер, павлака, црвено месо, сувомеснати производи, полумасни сирења, содржат заситени масни киселини, кои го зголемуваат нивото на ЛДЛ (LDL) холестеролот во крвта. Затоа, здравата исхрана со свежо овошје и зеленчук, редовната физичка активност, престанокот со пушењето и намалувањето на стресот се неопходни фактори за одржување нормално ниво на холестеролот во крвта.

Кај пациентите со тип 2 дијабетес, особено кај обезните пациенти има покачување на вкупниот холестерол во крвта. Кај нив покачениот шеќер во крвта води до стеснување на крвните садови и таложење на холестеролните плочи. ХДЛ (HDL), пак, од друга страна кај ваквите случаи е намален, што уште повеќе го зголемува ризикот за кардиоваскуларни заболувања. Затоа е неопходно овие пациенти да вршат контрола два пати годишно доколку имаат покачено ниво на холестерол или пак имаат кардиоваскуларно заболување.

При одредувањето на вкупниот холестерол со ензимска метода ("CHOD-PAP": ензимски фотометриски тест) како материјал се користи серум, плазма, или ЕДТА плазма. Стабилност на материјалот е: 7 дена на 20 - 25 °C, 7 дена на 4 - 8 °C и 3 месеца на -20 °C. Се отстрануваат контаминираниите анализи.

Принципот на работа е ензимска хидролиза и оксидација на холестеролот. Колориметриски индикатор е кинонимин кој се создава од 4-аминофеназон и фенол со хидроген пероксид под каталитичко дејство на пероксидаза. Реакциите кои се одвиваат се следните:



Табела 8. Шема за подготовка на слепа проба, стандард и анализа кај "CHOD-PAP" ензимски фотометриски тест

Table 8. Scheme for preparing blank test, standard and analysis at "CHOD-PAP" enzymatic photometric test

	Слепа проба/ The blank	Стандард/ Standard	Анализа/ Analysis
Серум, хепаризирана плазма или ЕДТА плазма/ Serum, heparinized plasma, EDTA plasma	/	/	10 μ L
Стандард/ Standard	/	10 μ L	/
Дестилирана вода/ Distilled water	10 μ L	/	/
Реагенс/ Reagent	1000 μ L	1000 μ L	1000 μ L

Се меша и се инкубира 20 минути на 20-25 °C или 10 минути на 37 °C. Се мери апсорпцијата на автоматски фотометриски системи наспроти слепата проба во текот на 60 мин.

Пресметувањето се врши со стандард или калибратор по формулата:

$$\text{Холестерол (mg/dL)} = \frac{\Delta A \text{ Анализа}}{\Delta A \text{ Стандард/Калибратор}} \times \frac{\text{Концентрација на стандард}}{\text{Калибратор}},$$

каде ΔA Анализа е апсорпција на анализа, а ΔA Стандард е апсорпција на стандард.

Фактор на конверзија на холестеролот од mg/dL во mmol/L е: Холестерол (mg/dL) \times 0.02586 = Холестерол (mmol/L).

Референтните граници за вкупниот холестерол се:

- Посакувани ≤ 200 mg/dL (5.2 mmol/L)
- Граница на висок ризик 200-240 mg/dL (5.2 -6.2 mmol/L)
- Висок ризик > 240 mg/dL (> 6.2 mmol/L)

4.6. Одредување триглицериди во серум или плазма со ензимска метода

Триглицеридите се естри на глицерол со тримасни киселини и се најзастапени од сите природни липиди. Тие се транспортираат преку плазмата, врзани за аполипопротеини, формирајќи липопротеини со многу ниска густина (VLDL) и хиломикрони. Се внесуваат со храна, а ги има во масните клетки на телото. Кога организмот сака да ја искористи маста од храната или масните резерви, најпрвин мора со ензимите да ги разгради триглицеридите на глицерол и масни киселини. Глицеролот се претвора во глукоза (шеќер во крвта), кој може да се искористи за создавање енергија, а масните киселини се разградуваат до поедноставни при што, исто така, се создава енергија. Ако се конзумира премногу храна која содржи јаглехидрати, вишокот се претвора преку глицерол во триглицериди и се складира во масното ткиво како „сало“. Покаченото ниво на триглицериди е ризик за артериосклероза.

Нивото на триглицериди зависи пред сè од начинот на живот, исхраната и внесените калории. Постојат одредени фактори кои ја зголемуваат веројатноста за растење на вредноста на триглицериди во крвта, а тие се :

- Дебелината, особено во пределот на стомакот;
- Хипотироидизам – намалена функција на штитната жлезда;
- Често внесување повеќе калории, отколку што се трошат;
- Прекумерно консумирање алкохол;
- Болести на бубрезите и црниот дроб;
- Неконтролиран дијабетес;
- Возраста – со напредувањето на годините, бавно се зголемува нивото на триглицериди;
- Физичка неактивност.

Во ретки случаи оваа состојба може да биде наследна.

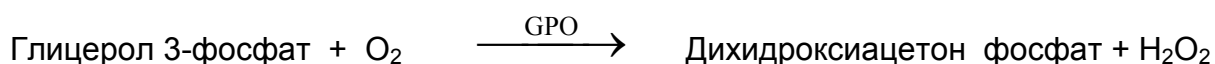
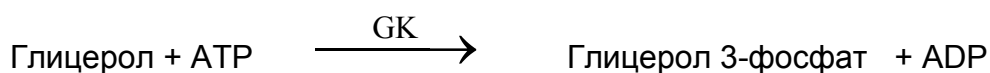
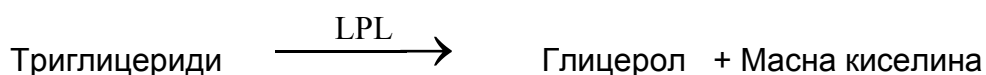
Одредувањето на триглицеридите се користи за скрининг на липидниот статус со цел дијагностицирање на атеросклеротичниот ризик и следење на мерките за намалување на липиди. Поновите студии покажуваат дека покачени концентрации на триглицериди во комбинација со покачени липопротеини со ниска густина (LDL) создаваат исклучително висок ризик за коронарно срцеви заболувања (CHD). Високо ниво на триглицериди, исто така, се појавува кај различни заболувања на хепар, бубрези и панкреас.

Според Националниот холестерол едукациски програм - Третман панел 3 (National Cholesterol Education Program – NCEP) одредувањето на триглицеридите е критериум за метаболичен синдром кај пациенти со ризик за кардиоваскуларни заболувања и тоа: триглицериди кај мажи и жени над 1.7 mmol/L.

Ензимскиот метод за одредување на триглицеридите е колориметриски ензимски тест со глицерол-3-фосфат-оксидаза (GPO).

Материјалот кој се користи е: серум, хепаринизирана плазма или ЕДТА плазма. Стабилност на материјалот: 2 дена на 20 - 25 °C, 7 дена на 4 - 8 °C, најмалку една година на -20 °C. Контаминираниите анализи се отстрануваат.

Принципот на работа е одредување на триглицериди по ензимско кинење со липопротеинска липаза. Индикатор е кинонимин кој се создава од 4-аминоантипирин и 4-хлорофенол од хидроген пероксид под каталитичко дејство на пероксидаза.



каде липопротеин липаза е - (LPL), глицерокиназа - (GK), глицерол -3-фосфат – оксидаза (GPO) и пероксидаза - (POD).

Табела 9. Шема за подготовка на слепа проба, стандард и анализа кај ензимски тест со глицерол-3-фосфат-оксидаза (GPO)

Table 9. Scheme for preparing blank test, standard and analysis at enzymatic test with glycerol 3-phosphate oxidase

	Слепа проба/ The blank	Стандард/ Standard	Анализа/ Analysis
Серум,	/	/	10 µL

хепаризирана плазма или ЕДТА плазма/ Serum, heparinized plasma, EDTA plasma			
Стандард/ Standard	/	10 µL	/
Дестилирана вода/ Distilled water	10 µL	/	/
Реагенс/ Reagent	1000 µL	1000 µL	1000 µL

Се меша и се инкубира 20 минути на 20-25 °C или 10 минути на 37 °C. Се мери апсорпцијата на автоматски фотометриски системи наспроти слепата проба во тек на 60 мин.

Пресметувањето се врши со стандард или калибратор по формулата:

$$\text{Триглицериди (mg/dL)} = \frac{\Delta A \text{ Анализа}}{\Delta A \text{ Стандард/Калибратор}} \times \frac{\text{Концентрација на стандард}}{\text{Калибратор}},$$

каде ΔA Анализа е апсорпција на анализа, а ΔA Стандард е апсорпција на стандард.

За корекција на слободниот глицерол, се одзема 10 mg/dL (0.11 mmol/L) од вредноста на триглицериди пресметана со горе прикажаната формула.

Фактор на конверзија на триглицеридите од mg/dL во mmol/L е:
Триглицериди (mg/dL) \times 0.01126 = Триглицериди (mmol/L).

Референтни вредности [32]:

- Посакувани < 200 mg/dL (на гладно) (2.3 mmol/L)
- Граница на високи вредности 200-400 mg/dL (5.2 -6.2 mmol/L)
- Зголемени > 400 mg/dL (4.5 mmol/L)

Епидемиолошките студии заклучуваат дека комбинацијата од плазма триглицериди >180 mg/dL (>2.0 mmol/L) и HDL-холестерол <40 mg/dL (<1.0 mmol/L) наговестуваат висок ризик за коронарно срцеви заболувања [33]. Граничните вредности (>200 mg/dL) на триглицеридите треба секогаш да се разгледуваат во корелација со останатите ризични-фактори за коронарно срцеви заболувања (CHD). Високи триглицериди и низок ХДЛ (HDL) се среќава кај заболениите од дијабетес тип 2, (особено кај гојазни пациенти) како дел од матаболичниот синдром.

4.7. Одредување на ХДЛ (HDL) холестерол со акцелератор селективна метода

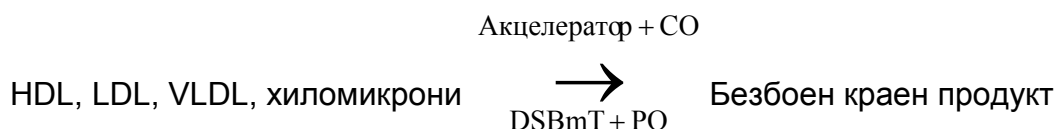
Одредувањето на ХДЛ (HDL) холестерол со акцелератор селективна метода претставува хомоген метод на директно мерење на концентрациите на ХДЛ (HDL) во серум или плазма без потреба од претходен преттретман или центрифугациски чекори [34]. Биолошкиот материјал кој се користи е хепаризирана плазма, ЕДТА плазма или серум, а неговата стабилност е 1 до 3 дена на 2-8°C или 1 месец на - 20°C. Тестот се изведува по 12 до 14 часа гладување.

Во првата фаза од тестот слободниот холестерол од не-ХДЛ липопротеините се раствора и под дејство на холестерол оксидаза (CO), пероксидаза (PO) и N,N-bis(4-сулфобутил)-m-толуидин-дисодиум (DSBmT) формира безбојно соединение како краен продукт.

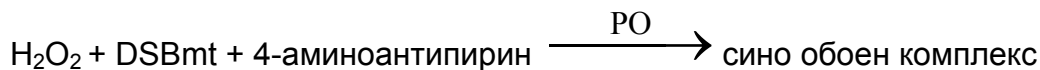
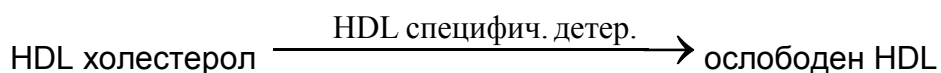
Во втората фаза под дејство на ХДЛ (HDL) специфичен детергент се раствораат ХДЛ (HDL) липопротеините. ХДЛ холестерол се ослободува за реакција со холестерол оксидаза и холестерол естераза, каде се ослободува

водород пероксид, кој под дејство на пероксидаза како катализатор во реакција со 4-аминоантипирин и N-bis(4-сулфобутил)-m-толуидин-дисодиум (DSBmT) се добива сино обоено соединение, чиешто обојување е пропорционално на концентрацијата на ХДЛ (HDL) холестерол. Апсорпцијата се мери биохроматски на 600/700 nm [35].

Фаза 1:



Фаза 2:



Се подготвуваат пробите и се оставаат да стојат 5 минути на 37°C. Пресметувањето на резултатите се врши по следната формула [36]:

$$\text{HDL холестерол (mg/dL)} = \frac{\Delta A \text{ Анализа}}{\Delta A \text{ Стандард}} \times \text{концентрација на калибратор}$$

Факторот за конверзија на HDL холестеролот од mg/dL во mmol/L е: HDL холестерол (mg/dL) \times 0.02586 = HDL холестерол (mmol/L).

Референтните вредности за ХДЛ (HDL) холестеролот се:

- Ниско ниво (ризик фактор): <40 mg/dL или <1.0 mmol/L
- Високо ниво (заштитен фактор): ≥ 60 mg/dL или ≥ 1.5 mmol/L.

Според Националниот холестерол едукациски програм - Третман панел 3 (National Cholesterol Education Program – NCEP) одредувањето на ХДЛ (HDL) холестеролот е критериум за метаболички синдром кај пациенти со ризик за кардиоваскуларни заболувања и тоа: кај жени HDL-холестерол $<1.3 \text{ mmol/L}$, а кај мажи HDL-холестерол $<1.0 \text{ mmol/L}$.

5. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Препораките за дијагностицирање дијабетес мелитус тип 2 со децении се базираа на следниве критериуми: мерење на концентрацијата на глюкоза во крвта на гладно и вредноста на глюкозата 2 часа по оптоварувањето со раствор од 75 g глюкоза анхидрид при ОГТТ – (орален глюкоза толеранс тест). Но, во 2009 година Меѓународниот експертски комитет во кој беа вклучени претставници од Американската асоцијација за дијабетес (ADA – American Diabetes Association), Интернационалната федерација за дијабетес и Европската асоцијација за проучување на дијабетес препорачаа употреба и на гликозилираниот хемоглобин A1c (HbA_{1c}) за дијагностицирање дијабетес заедно со останатите лабораториски испитувања кои се правеа дотогаш.

Целта на ова истражување е да се согледа значењето на гликозилираниот хемоглобин HbA_{1c} во дијагностицирањето дијабетес тип 2 според гореспоменатите препораки.

Неговата концентрација е одраз на крвните гликемии од приближно последните 3 месеци, па според тоа неговата концентрација во крвта е постабилна отколку глюкозните концентрации.

Исто така, изработката на овој труд има за цел:

1. Применувајќи ги најновите препораки за рано дијагностицирање на дијабетес мелитус тип 2 да се направи корелација на вредностите на гликозилиран хемоглобин A1c со гликемијата на гладно и 2 часа по оптоварување во тек на орален глюкоза толеранс тест.
2. Да се направи споредба на резултатите од орален глюкоза толеранс тест и гликозилиран хемоглобин A1c кај обезни пациенти со метаболички синдром и без метаболички синдром.

3. Да се направи споредба на резултатите од оралниот глюкоза толеранс тест и гликозилираниот хемоглобин A1c кај мажи и жени.

Сето ова ќе се спроведе со цел да се потврди дека со вклучување на гликозилиран хемоглобин HbA_{1c} како критериум за дијагностицирање на дијабетес мелитус тип 2 ќе се овозможи порано дијагностицирање на одреден процент пациенти, кај кои гликемиите на гладно и 2 часа по оптоварување во тек на ОГТТ не ги достигнуваат дијагностичките критериуми.

6. МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЧКАТА РАБОТА

Во истражувањето на овој труд се опфатени 102 обезни пациенти на возраст од 30-60 години со индекс на телесна маса (BMI – body mass index) ≥ 25 kg/m² и еден или повеќе дополнителни ризик-фактори за дијабетес според критериумите на Американската асоцијација за дијабет, а тие се:

- физичка неактивност,
- блиски роднини со дијабетес,
- жени кои родиле бебе со тежина >4.1 kg или со дијагностициран гестациски дијабетес,
- зголемен крвен притисок $\geq 140/90$ mmHg или кои примаат терапија за хипертензија,
- HDL-холестерол ≤ 0.9 mmol/L или триглицериди ≥ 2.82 mmol/L,
- жени со полицистичен оваријален синдром,
- гликозилиран хемоглобин A1c $\geq 5.7\%$,
- други клинички состојби поврзани со инсулинска резистенција (зголемена-тешка обезност, акантозис нигриканс),
- историја за кардиоваскуларни заболувања.

За пресметка на ИТТ (BMI) потребни се телесната тежина и висината на пациентите. Индексот на телесната маса се пресметува со делење на масата на субјектот со квадратот на неговата или нејзината висина, обично изразени

во метрички единици: ИТТ =
$$\frac{\text{маса (kg)}}{\text{висина (m}^2\text{)}} \cdot$$

Класификацијата на ухранетост според ИТТ (BMI), по препораките на Светската здравствена организација ги вклучува вредностите дадени во табела 10 [23].

Табела 10. Класификација на ухранетоста според ИТТ

Table 10. Classification of nutritional status according BMI

ИТТ/ BMI	Класификација/ Classification
< 18,5	Неухранетост/ Malnutrition
18,5 – 24,9	Нормална тежина/ Normal weight
25,0 – 29,9	Зголемена тежина/ Increased weight
30,0 – 34,9	1 класа обезитас/ 1 class obesity
35,0 – 39,9	2 класа обезитас/ 2 class obesity
> 40,0	3 класа обезитас/ 3 class obesity

Секое ИТТ ≥ 35 или 40 е тешка дебелина. ИТТ од ≥ 35 или до 44,9 е морбидна дебелина, ИТТ од ≥ 45 или 50 е супердебелина.

Според класификацијата на Светската здравствена организација, оптимална телесна маса е ИТТ меѓу 20 и 25.

Од ова истражување се исклучени пациенти со анемија (особено кај мажите) и бремените жени.

Клиничката обработка на пациентите при што се вклучени мерењата на телесната тежина, висината и обемот на струкот, како и анамнестичките податоци, вклучувајќи ја и селекцијата на пациентите и нивната подготовка за лабораториските иследувања направени се во ПЗУ „Ендомед“ - Скопје, специјалистичка ординација по интерна медицина, од страна на д-р Жанета

Поповска-Димова специјалист по интерна медицина.

Сите лабораториски постапки и анализи и соодветната обработка на лабораториските резултати се извршени во ПЗУ „Авицена Лабораторија“ - Скопје.

Лабораторискиот прибор, постапки и анализи потребни за лабораториските испитувања за ова истражување се следниве:

- Вадење венска крв со вакуаинер систем во вакуум епрувети со антикоагуланс ЕДТА (Етилен диамино тетраацетат) и натриум флуорид.
- Глукоза анхидрид - потребна за подготовка на раствор за орален глукоза толеранс тест.
- Изработка на хемограм од полна крв со ЕДТА на автоматизиран хематолошки анализатор Medonic CA 620 A, Boule Medical, Шведска.
- Определување на концентрација на глукоза во плазма со флуорид со метода со хексокиназа.
- Мерење на гликозилиран хемоглобин A1c во полна крв со ЕДТА со турбидиметриска имуноинхибиторна метода.
- Мерење на концентрација на HDL-холестерол во плазма со акцелератор селективна детергент методологија.
- Мерење на концентрација на холестерол и триглицериди во плазма со стандардни ензимски методи.

Анализите за определување глукоза, гликозилиран хемоглобин A1c, HDL-холестерол, вкупен холестерол и триглицериди се изработени на автоматизиран биохемиски анализатор DIMENSION RxL Max, SIEMENS, Германија.

Статистички методи

Сите собрани податоци од интерес се табеларно и графички прикажани:

- структурата на нумеричките серии е анализирана со помош на мерките на централна тенденција (просек) и мерките на дисперзија (стандардна девијација);
- структурата на атрибутивните статистички серии е анализирана со помош на односи и пропорции;

- тестирање на значајност на разлики меѓу две аритметички средини кај независните примероци е направено со Студентов (Student) тест за независни примероци при правилна дистрибуција и со Ман-Витни У тест (Mann-Whitney U Test) при неправилна дистрибуција на податоците;
- тестирање на значајност на разлики меѓу две пропорции кај независните примероци е направено со Mann-Whitney U Test;
- анализа на односи (корелации) кај нумеричките серии е направена со помош на Пирсоновиот коефициент на корелација (r).

За сигнификантни се сметани оние резултати каде $p < 0,05$.

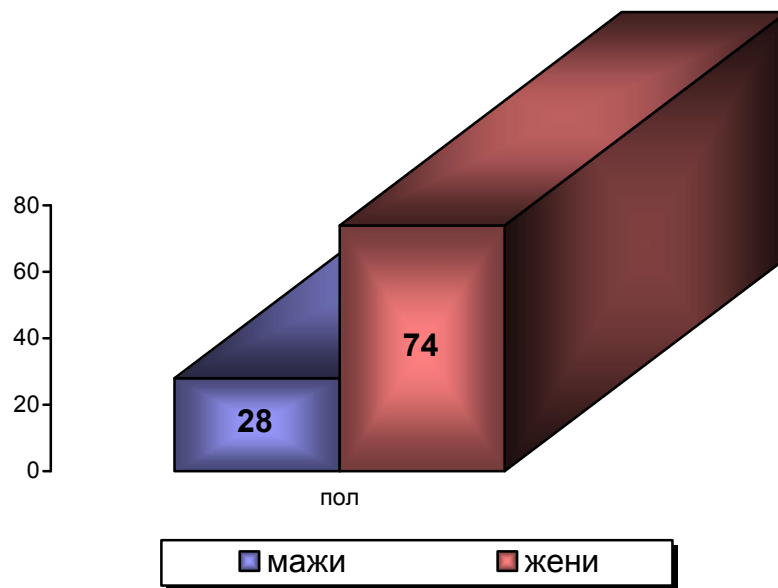
7. РЕЗУЛТАТИ

Во трудот се анализирани вкупно 102 обезни пациенти на возраст од 30-60 години со индекс на телесна маса (BMI – body mass index) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ и еден или повеќе дополнителни ризик-фактори за дијабетес според критериумите на Американската асоцијација за дијабет. Од нив 28 (27,45%) се мажи, а 74 (72,55%) се од женски пол. На табела 11 и слика 20 е прикажана дистрибуцијата на пациентите според пол.

Табела 11. Дистрибуција на пациентите според пол

Table 11. Distribution of patients by gender

Пол/ Gender	A	%
Мажи/ Men	28	27,45
Жени/ Women	74	72,55
Вкупно/ Total	102	100



Слика 20. Дистрибуција на пациентите според пол

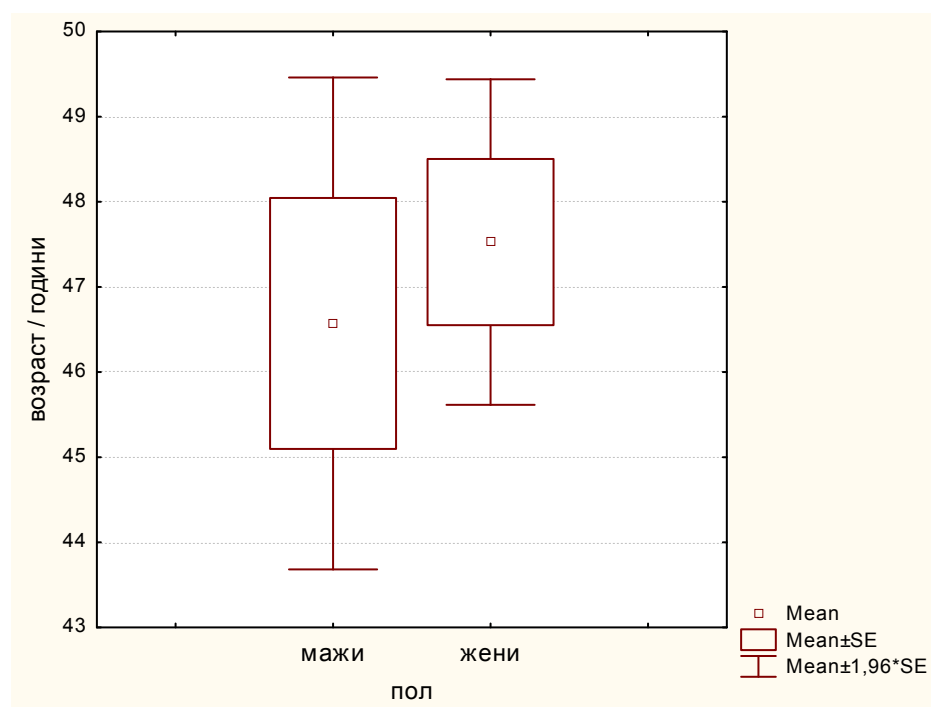
Figure 20. Distribution of patients by gender

Просечната возраст на вкупниот број испитаници изнесуваше $47,26 \pm 8,21$ години. Мажите беа со просечна возраст од $46,57 \pm 7,80$ години, а жените на возраст од $47,52 \pm 8,39$ години. Нема значајност на разликата во однос на средните вредности на возраста помеѓу мажите и жените кои се вклучени во истражувањето. (Mann-Whitney U test: $Z = -0,679$, $p = 0,4973$) (таб. 12 и сл. 21).

Табела 12. Дистрибуција на пациентите според пол и возраст

Table 12. Distribution of patients by gender and age

Пол/ Gender	Возраст/ Age			
	Просек/ Average	СД/ AV	мин/min	макс/max
Мажи/ Men	46,57	7,80	29	58
Жени/ Women	47,52	8,39	31	58
Вкупно/ Total	47,26	8,21	29	58



Слика 21. Дистрибуција на пациентите според пол и возраст

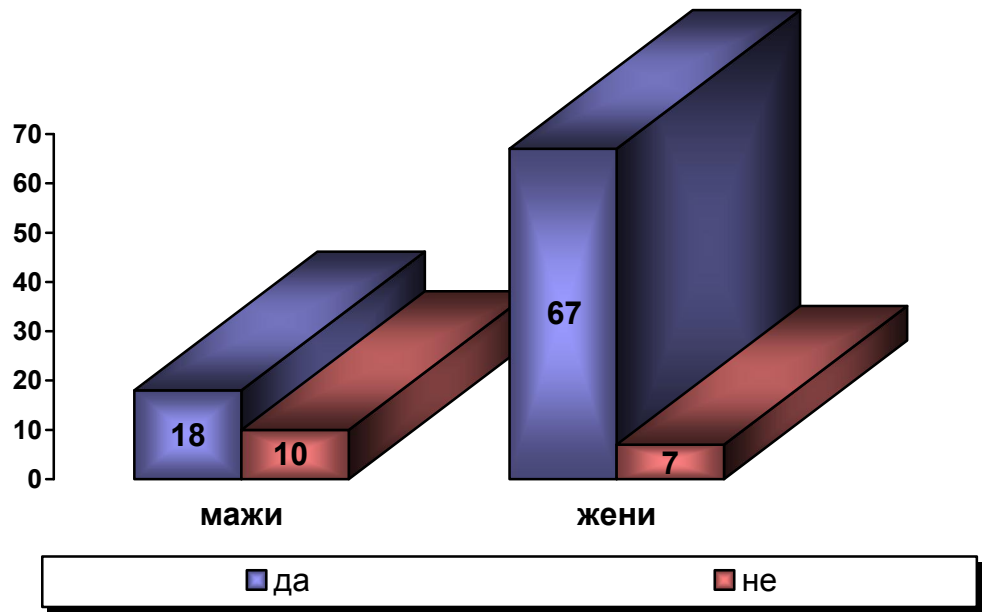
Figure 21. Distribution of patients by gender and age

Кај 18 (64,29%) мажи и кај 67 (90,54%) жени кои беа вклучени во трудот беше нотирана абдоминална здебеленост. Постои статистички значајна разлика во однос на абдоминалната здебеленост, односно, кај жените оваа појава е значајно поприсутна (Mann-Whitney U test: $Z = -3,159$, $p = 0,0015$) (таб. 13 и сл. 22).

Табела 13. Дистрибуција на пациентите според пол и абдоминална здебеленост

Table 13. Distribution of patients by gender and abdominal obesity

Абдоминална здебеленост/ Abdominal obesity	Мажи/ Men	Жени/ Women	Вкупно/ Total
да/ yes	18 (64,29%)	67 (90,54%)	85
не/ no	10 (35,71%)	7 (9,46%)	17
Вкупно/ Total	28 (100%)	74 (100%)	102



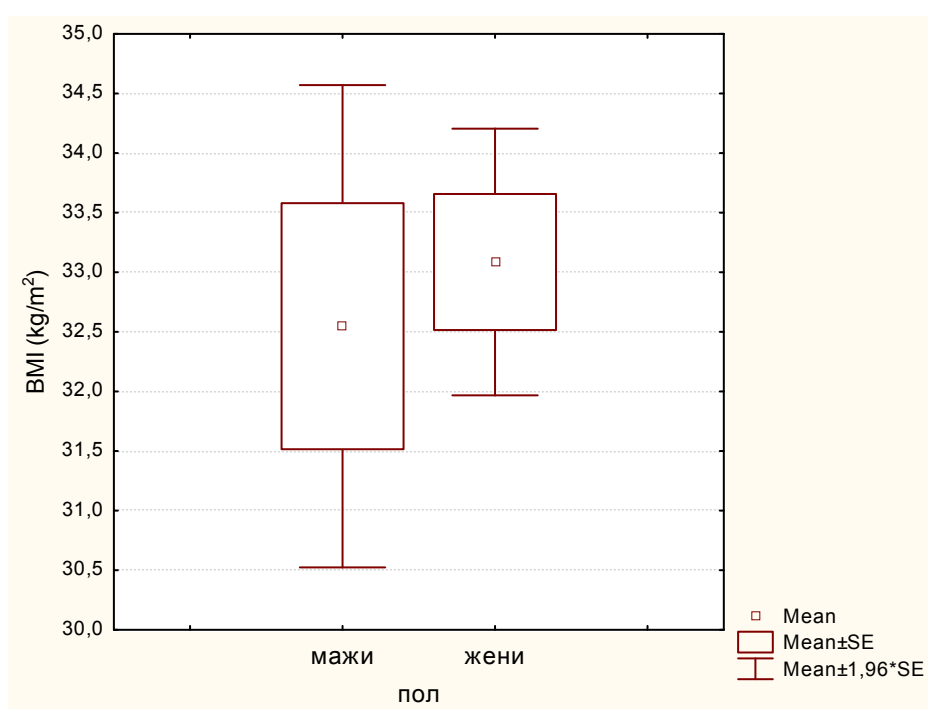
Слика 22. Дистрибуција на пациентите според пол и абдоминална здебеленост
Figure 22. Distribution of patients by gender and abdominal obesity

Просечниот ИТТ кај вкупниот број испитаници изнесуваше $32,93 \pm 5,04$. Мажите имаа просечен ИТТ од $32,55 \pm 5,46$, а кај жените беше пресметан просечен ИТТ од $33,08 \pm 4,91$. Кај нашите испитаници во однос на средните вредности на ИТТ, помеѓу мажите и жените не постои статистички значајна разлика. (Mann-Whitney U test: $Z = -0,757$, $p = 0,4488$) (таб. 14 и сл. 23).

Табела 14. Дистрибуција на пациентите според пол и средни вредности на ИТТ

Table 14. Distribution of patients by gender and average values of BMI

Пол/ Gender	ИТТ/BMI			
	Просек/ Average	СД/ AV	мин/min	макс/max
Мажи/ Men	32,55	5,46	25,94	49,38
Жени/ Women	33,08	4,91	25,30	47,85
Вкупно/ Total	32,93	5,04	25,30	49,38



Слика 23. Дистрибуција на пациентите според пол и средни вредности на ИТТ

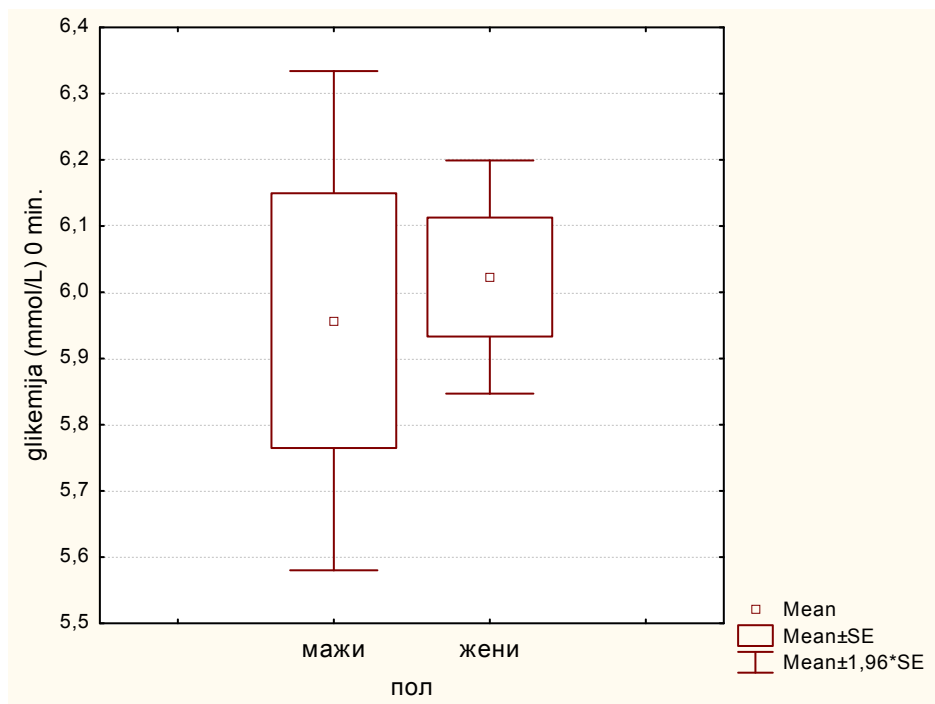
Figure 23. Distribution of patients by gender and average values of BMI

Мерена на гладно, гликемијата кај вкупниот број испитаници изнесуваше просечно $6,0 \pm 0,84$ mmol/L. Мажите имаа просечно $5,95 \pm 1,02$ а кај жените гликемијата на гладно (0 min) изнесуваше просечно $6,02 \pm 0,77$. Во однос на средните вредности на гликемијата измерена на гладно, помеѓу мажите и жените не постои статистички значајна разлика. (Student t - test: $t = -0,350$, $p = 0,7265$) (таб. 15 и сл. 24).

Табела 15. Дистрибуција на пациентите според пол и средни вредности на гликемија на гладно

Table 15. Distribution of patients by gender and average values of fasting plasma glucose

Пол/ Gender	Гликемија / 0 min./ Fasting plasma glucose			
	Просек/ Average	СД/ AV	мин/min	макс/max
Мажи/ Men	5,95	1,02	4,10	8,00
Жени/ Women	6,02	0,77	4,30	8,10
Вкупно/ Total	6,00	0,84	4,10	8,10



Слика 24. Дистрибуција на пациентите според пол и средни вредности на гликемија на гладно

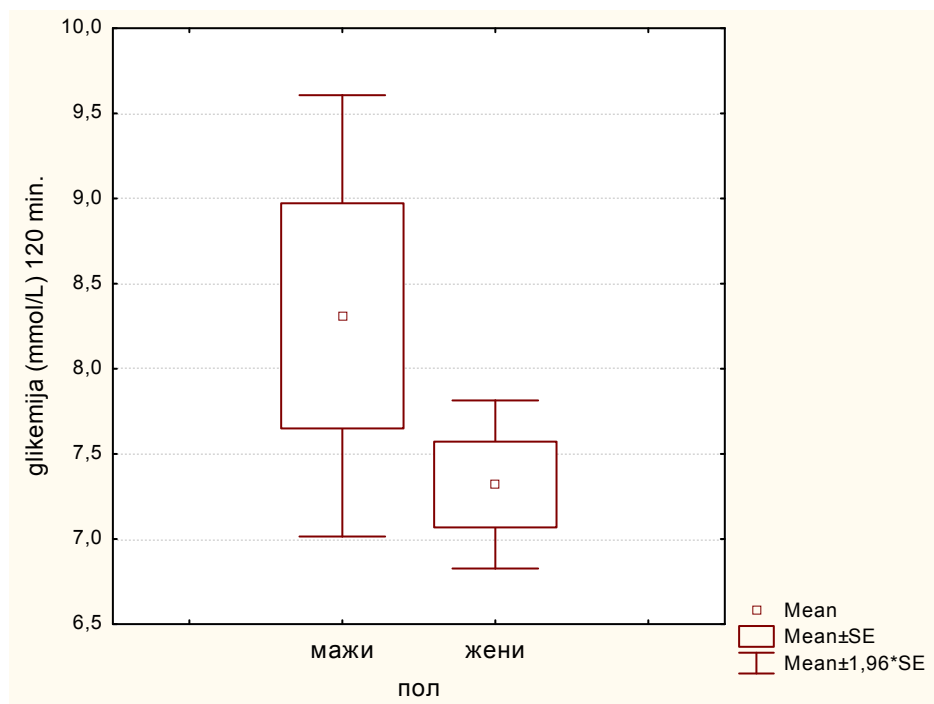
Figure 24. Distribution of patients by gender and average values of fasting plasma glucose

Мерена по 120 мин од ОГТТ (OGTT), гликемијата кај вкупниот број испитаници изнесуваше просечно $7,59 \pm 2,62$ mmol/L. Мажите имаа просечно $8,31 \pm 3,5$ mmol/L а кај жените гликемијата изнесуваше просечно $7,32 \pm 2,17$ mmol/L. Во однос на гликемијата измерена по 120 мин. од ОГТТ (OGTT), помеѓу мажите и жените не постои статистички значајна разлика. (Mann-Whitney U test: $Z = 0,494$ $p = 0,6207$) (таб. 16 и сл. 25).

Табела 16. Дистрибуција на пациентите според пол и средни вредности на гликемија по 120 мин.

Table 16. Distribution of patients by gender and average values of glycemia after 120 min.

Пол/ Gender	Гликемија по 120 min./ Glycemia after 120 min.			
	Просек/ Average	СД/ AV	мин/ min	макс/ max
Мажи/ Men	8,31	3,50	4,70	18,10
Жени/ Women	7,32	2,17	4,20	17,5
Вкупно/ Total	7,59	2,62	4,20	18,10



Слика 25. Дистрибуција на пациентите според пол и средни вредности на гликемија по 120 мин.

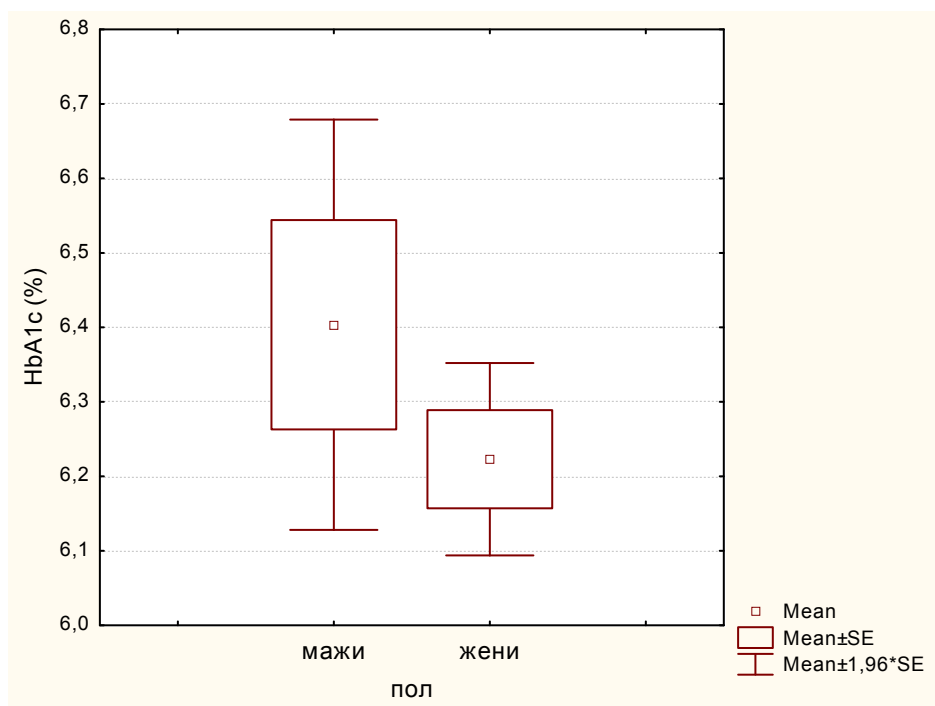
Figure 25. Distribution of patients by gender and average values of glycemia after 120 min.

HbA_{1c} (%) кај вкупниот број на испитаници изнесуваше просечно $6,27 \pm 0,62$ %. Мажите имаа просечно $6,4 \pm 0,74$ %, а кај жените HbA_{1c} изнесуваше просечно $6,22 \pm 0,57$ %. Анализата покажа дека во однос на HbA_{1c} (%), помеѓу мажите и жените кои беа вклучени во истражувањето не постои статистички значајна разлика. (Student t - test: $t = 1,313$, $p = 0,1918$) (таб. 17 и сл. 26).

Табела 17. Дистрибуција на пациентите според пол и средни вредности на HbA_{1c}

Table 17. Distribution of patients by gender and average values of HbA_{1c}

Пол/ Gender	HbA _{1c} (%)			
	Просек/ Average	СД/ AV	мин/min	макс/max
Мажи/ Men	6,40	0,74	5,20	8,40
Жени/ Women	6,22	0,57	5,00	7,90
Вкупно/ Total	6,27	0,62	5,00	8,40



Слика 26. Дистрибуција на пациентите според пол и средни вредности на HbA_{1c}

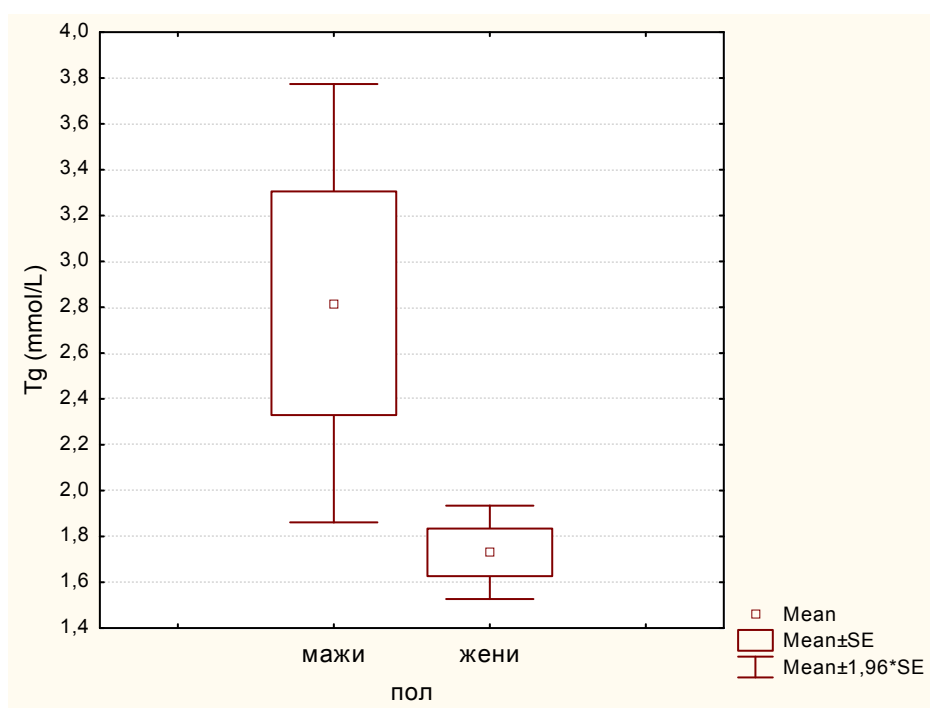
Figure 26. Distribution of patients by gender and average values of HbA_{1c}

Триглицеридите кај вкупниот број испитаници изнесуваа просечно $2,03 \pm 1,61$ mmol/L. Мажите имаа просечно $2,82 \pm 2,58$ mmol/L а жените $1,73 \pm 0,89$ mmol/L. Во однос на триглицеридите вредностите кај мажите се повисоки, но разликата не е статистички значајна. (Mann-Whitney U test: $Z = 1,867$, $p = 0,0619$) (таб. 18 и сл. 27).

Табела 18. Дистрибуција на пациентите според пол и средни вредности на триглицериди

Table 18. Distribution of patients by gender and average values of triglycerides

Пол/ Gender	Триглицериди/ Triglycerides (mmol/L)			
	Просек/ Average	СД/ AV	мин/min	макс/max
Мажи/ Men	2,82	2,58	0,61	12,0
Жени/ Women	1,73	0,89	0,52	5,7
Вкупно/ Total	2,03	1,61	0,52	12,0



Слика 27. Дистрибуција на пациентите според пол и средни вредности на триглицериди

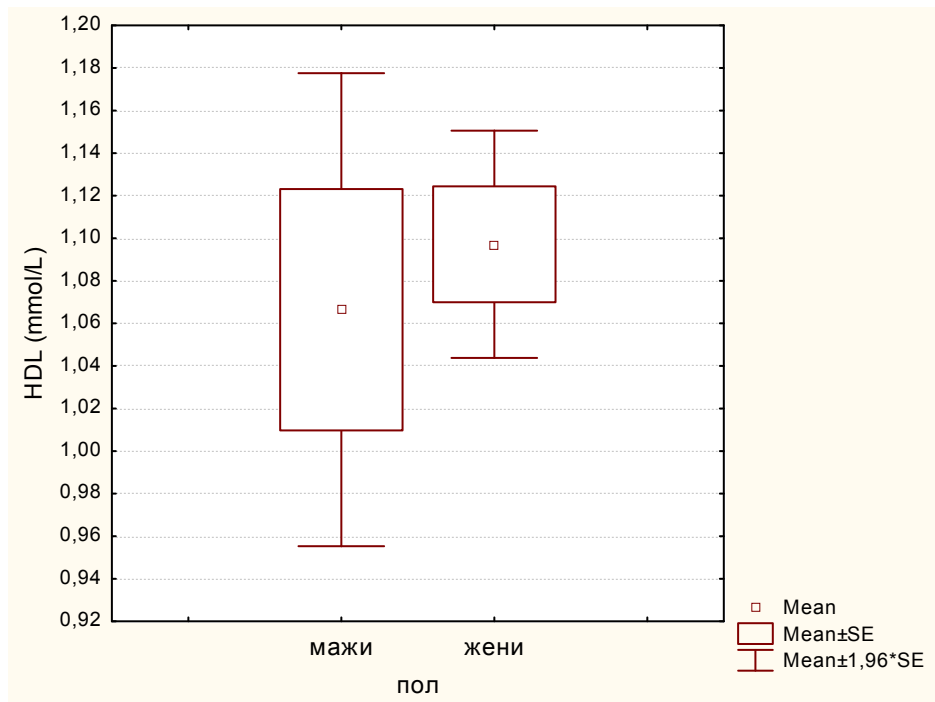
Figure 27. Distribution of patients by gender and average values of triglycerides

ХДЛ (HDL) кај вкупниот број испитаници изнесуваше просечно $1,09 \pm 0,25$ mmol/L. Мажите имаа просечно $1,06 \pm 0,30$ mmol/L, а жените $1,09 \pm 0,23$ mmol/L. Во однос на ХДЛ (HDL) не постои статистички значајна разлика помеѓу мажите и жените кои беа вклучени во истражувањето (Mann-Whitney U test: $Z = -0,926$, $p = 0,3544$) (таб. 19 и сл. 28).

Табела 19. Дистрибуција на пациентите според пол и средни вредности на ХДЛ

Table 19. Distribution of patients by gender and average values of HDL

Пол/ Gender	HDL(mmol/L)			
	Просек/ Average	СД/ AV	мин/min	макс/max
Мажи/ Men	1,06	0,30	0,60	1,91
Жени/ Women	1,09	0,23	0,60	1,80
Вкупно/ Total	1,09	0,25	0,60	1,91



Слика 28. Дистрибуција на пациентите според пол и средни вредности на ХДЛ

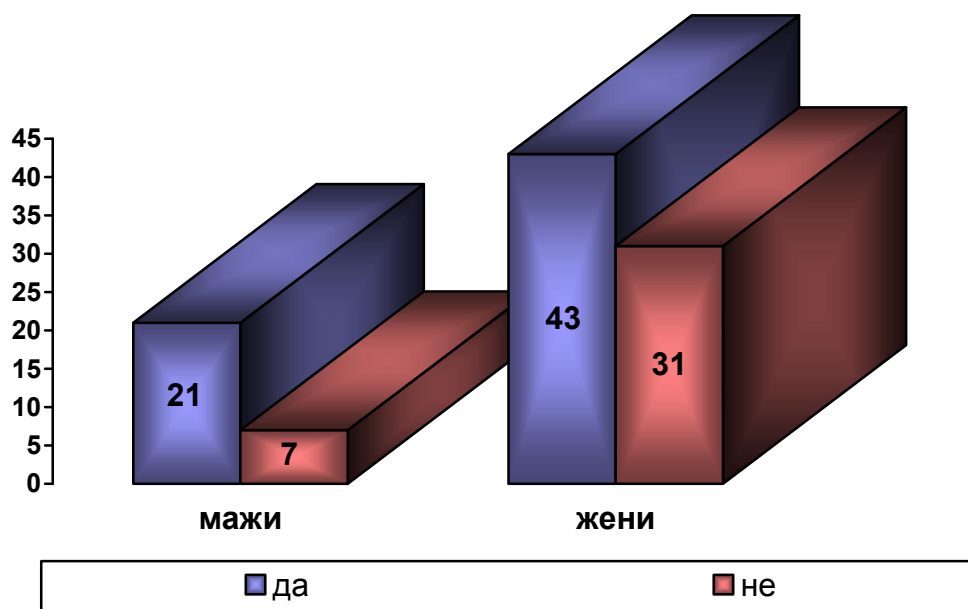
Figure 28. Distribution of patients by gender and average values of HDL

Кај 21 (75,0%) маж и кај 43 (58,1%) жени кои беа вклучени во трудот, беше регистрирана позитивна фамилијарна анамнеза, односно, постоење на дијабет во фамилијата. Не постои статистички значајна разлика во однос на фамилијарната анамнеза помеѓу мажите и жените (Mann-Whitney U test: $Z = 1,312$ $p = 0,1894$) (таб. 20 и сл. 29).

Табела бр. 20. Дистрибуција на пациентите според пол и фамилијарна анамнеза

Table 20. Distribution of patients by gender and family anamnesis

Фамилијарна анамнеза/ Family anamnesis	Мажи/ Men	Жени/ Women	Вкупно/ Total
Да/ Yes	21 (75,0%)	43 (58,11%)	64
Не/ No	7 (25,0%)	31 (41,89%)	38
Вкупно/ Total	28 (100%)	74 (100%)	102



Слика 29. Дистрибуција на пациентите според пол и фамилијарна анамнеза

Figure 29. Distribution of patients by gender and family anamnesis

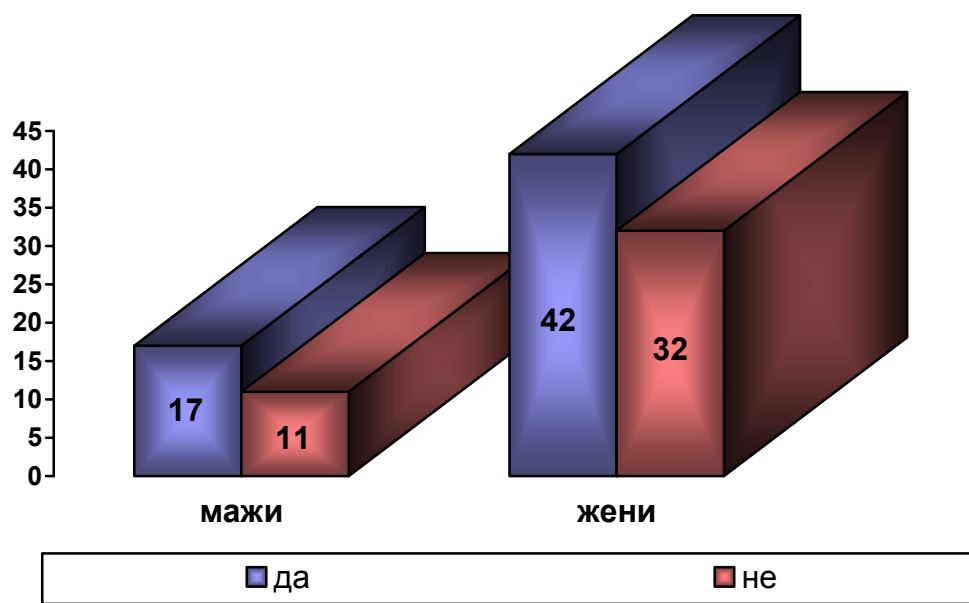
Во однос на опстетриската анамнеза, 19 (25,67%) жени потврдиле раѓање на крупен плод, односно дете со ТТ над 4 kg, 49 (66,22%) негирале, а 6 (8,11%) жени не дале податок за овој параметар.

Кај 17 (60,7%) мажи и кај 42 (56,8%) жени беше регистрирана хипертензија. Не постои статистички значајна разлика во однос на НТА помеѓу мажите и жените (Mann-Whitney U test: $Z = 0,307$, $p = 0,7585$) (таб. 21 и сл.30).

Табела 21. Дистрибуција на пациентите според пол и НТА

Table 21. Distribution of patients by gender and high blood pressure

НТА	Мажи/ Men	Жени/ Women	Вкупно/ Total
Да/ Yes	17 (60,7%)	42 (56,8%)	59
Не/ No	11 (39,3%)	32 (43,2%)	43
Вкупно/ Total	28 (100%)	74 (100%)	102



Слика 30. Дистрибуција на пациентите според пол и НТА

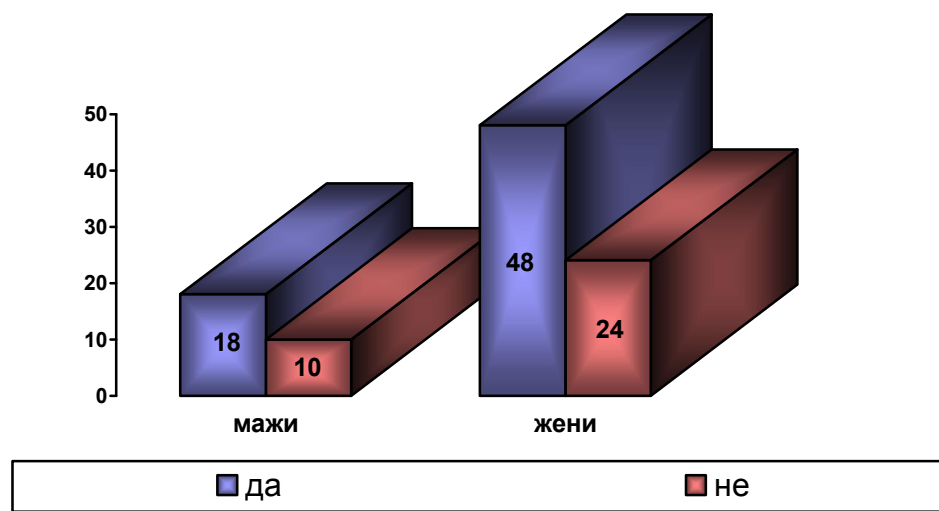
Figure 30. Dividing patients by gender and high blood pressure

Кај 18 (64,3%) мажи и кај 48 (64,8%) жени беше регистрирана хиперлипидемија, додека за 2 (2,8%) жени нема податок. Не постои статистички значајна разлика во однос на присуството на хиперлипидемија помеѓу мажите и жените (Mann-Whitney U test: $Z = -0,3899$, $p = 0,6965$) (таб. 22 и сл.31).

Табела 22. Дистрибуција на пациентите според пол и хиперлипидемија

Table 22. Distribution of patients by gender and hyperlipidemia

Хиперлипидемија / Hyperlipidemia	Мажи/ Men	Жени/ Women	Вкупно/ Total
Да/ Yes	18 (64,3%)	48 (64,8%)	66
Не/ No	10 (35,7%)	24 (32,4%)	34
Вкупно/ Total	28 (100%)	72 (97,2%)	100



Слика 31. Дистрибуција на пациентите според пол и хиперлипидемија

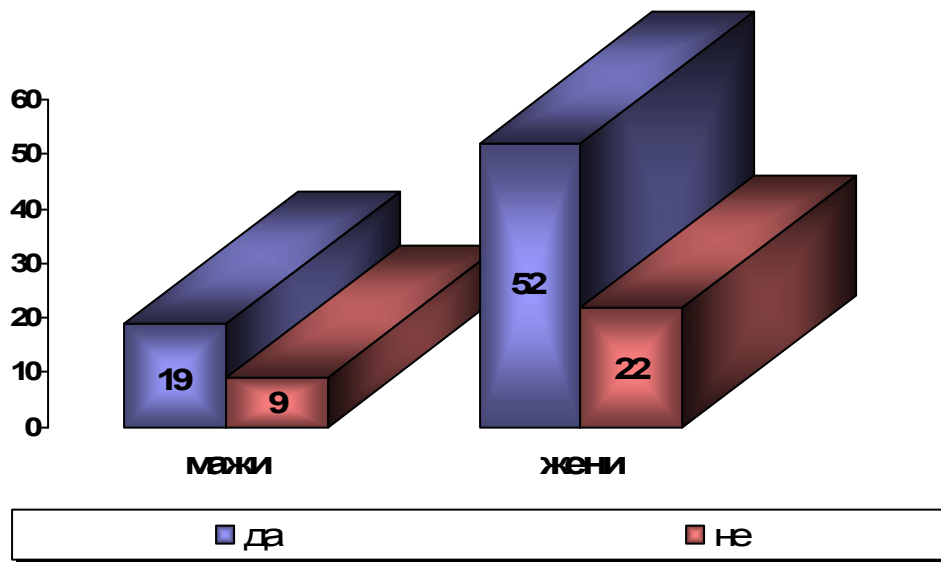
Figure 31. Distribution of patients by gender and hyperlipidemia

Кај 19 (67,9%) мажи и кај 52 (70,3 %) жени беше дијагностицирано постоење на метаболички синдром. Кај нашите испитаници не постои статистички значајна разлика во однос на присуството на метаболичкиот синдром помеѓу мажите и жените (Mann-Whitney U test: $Z = -0,1874$, $p = 0,8513$) (таб. 23 и сл. 32).

Табела бр. 23. Дистрибуција на пациентите според пол и присуство на метаболички синдром

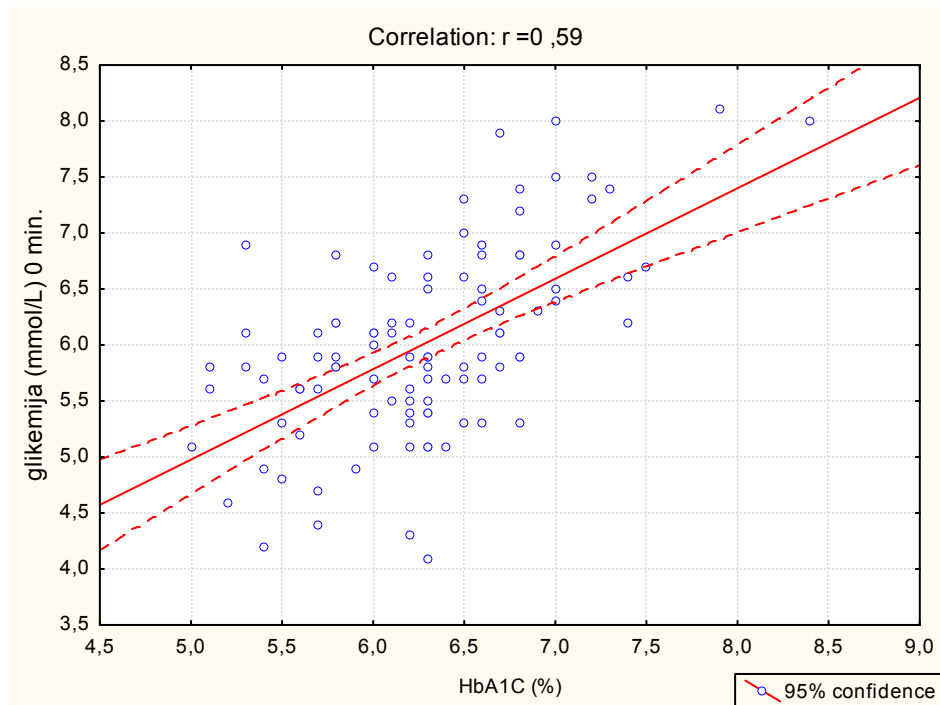
Table 23. Distribution of patients by gender and presence of metabolic syndrome

Метаболички синдром/ Metabolic syndrom	Мажи/ Men	Жени/ Women	Вкупно/ Total
Да/ Yes	19 (67,9%)	52 (70,3%)	71
Не/ No	9 (32,1%)	22 (29,7%)	31
Вкупно/ Total	28 (100%)	74 (100%)	102



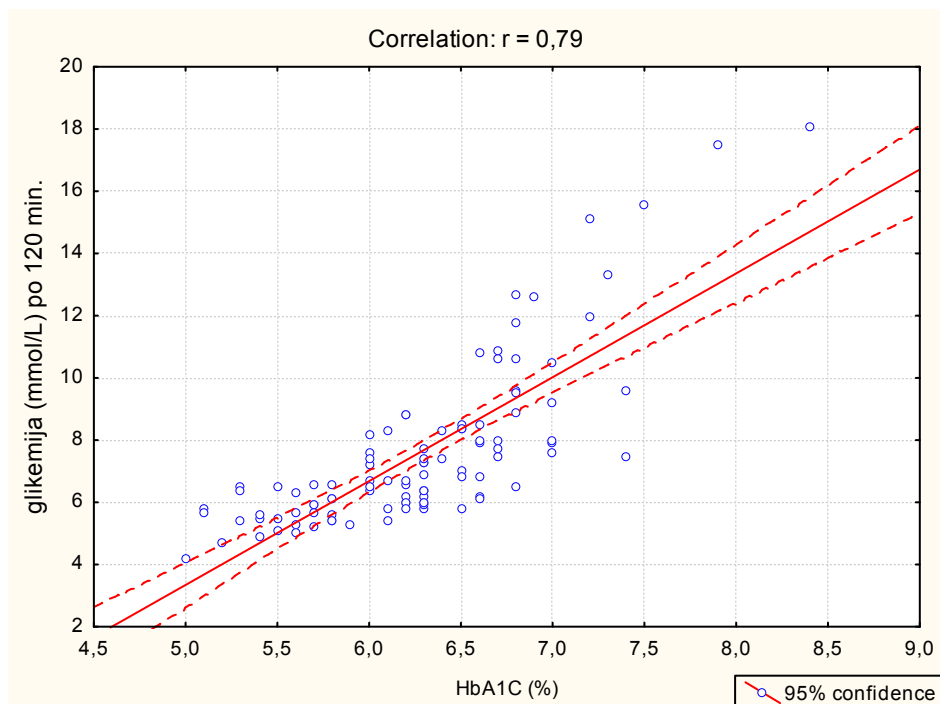
Слика 32. Дистрибуција на пациентите според пол и присуство на метаболички синдром

Figure 32. Distribution of patients by gender and presence of metabolic syndrome



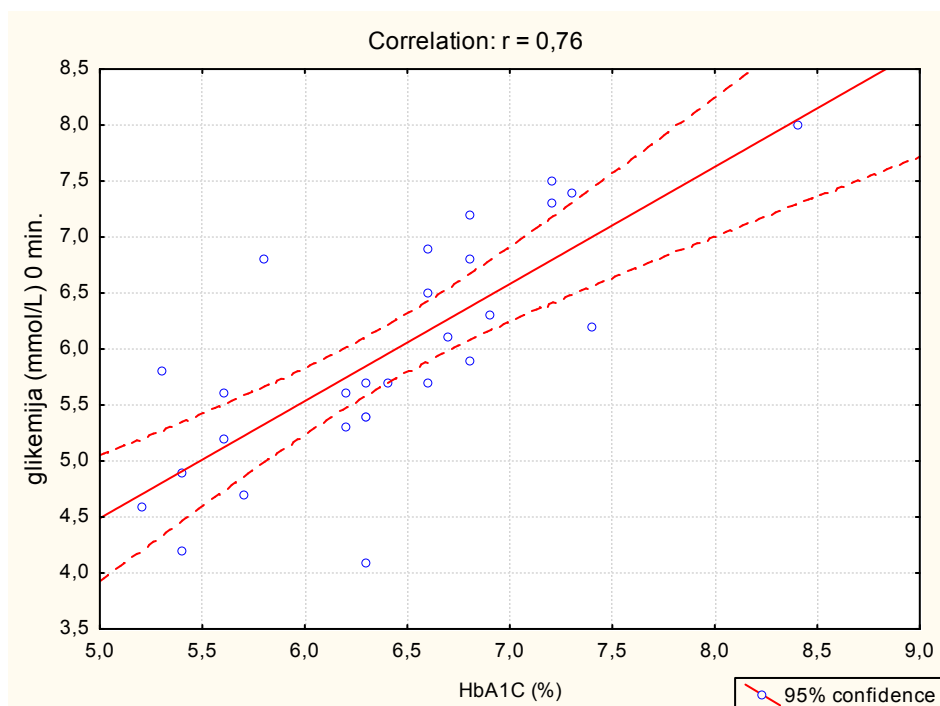
Слика 33. Корелација помеѓу HbA_{1c} и гликемија на гладно кај вкупниот број испитаници (постои средно јака позитивна корелација – $r = 0,59$)

Figure 33. Correlation between HbA_{1c} and fasting glucose in the total number of participants (there is a average strong positive correlation - $r = 0.59$)



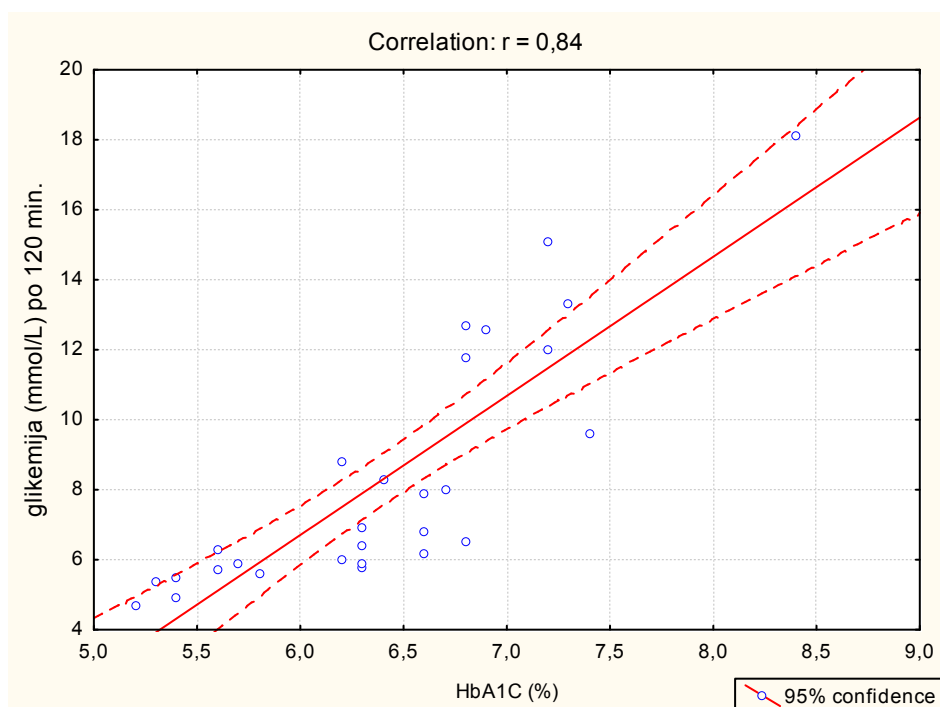
Слика 34. Корелација помеѓу HbA_{1c} и гликемија по 120 мин. кај вкупниот број испитаници (постои многу јака позитивна корелација – $r = 0,79$)

Figure 34. Correlation between HbA_{1c} and glycemia after 120 min. in the total number of participants (there is a very strong positive correlation - $r = 0.79$)



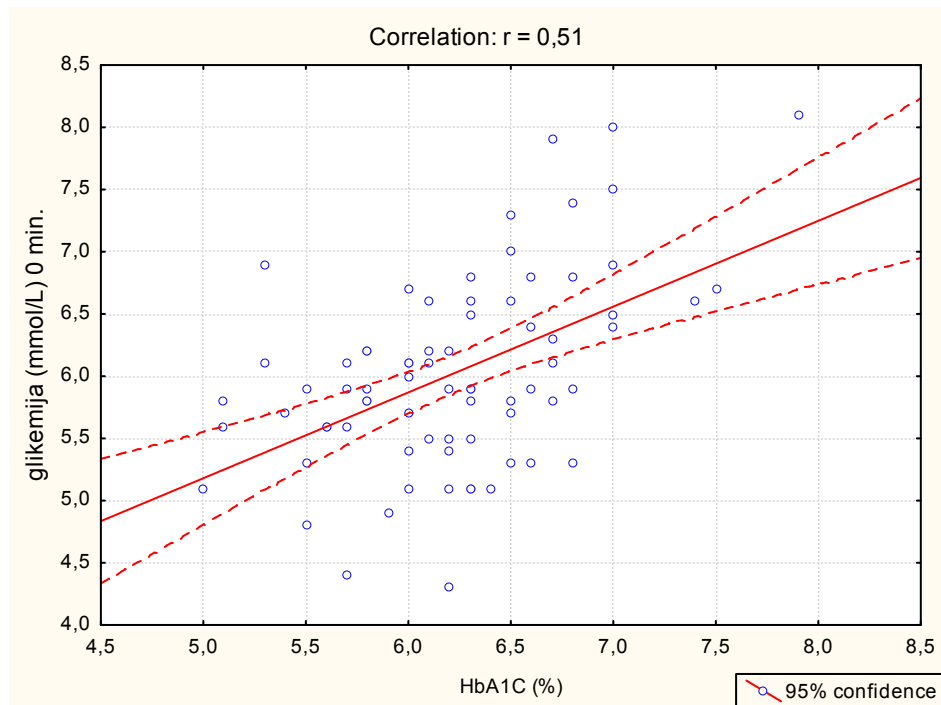
Слика 35. Корелација помеѓу HbA_{1c} и гликемија на гладно кај мажите (постои многу јака позитивна корелација – $r = 0,76$)

Figure 35. Correlation between HbA_{1c} and fasting glucose in men (there is a very strong positive correlation - $r = 0.76$)



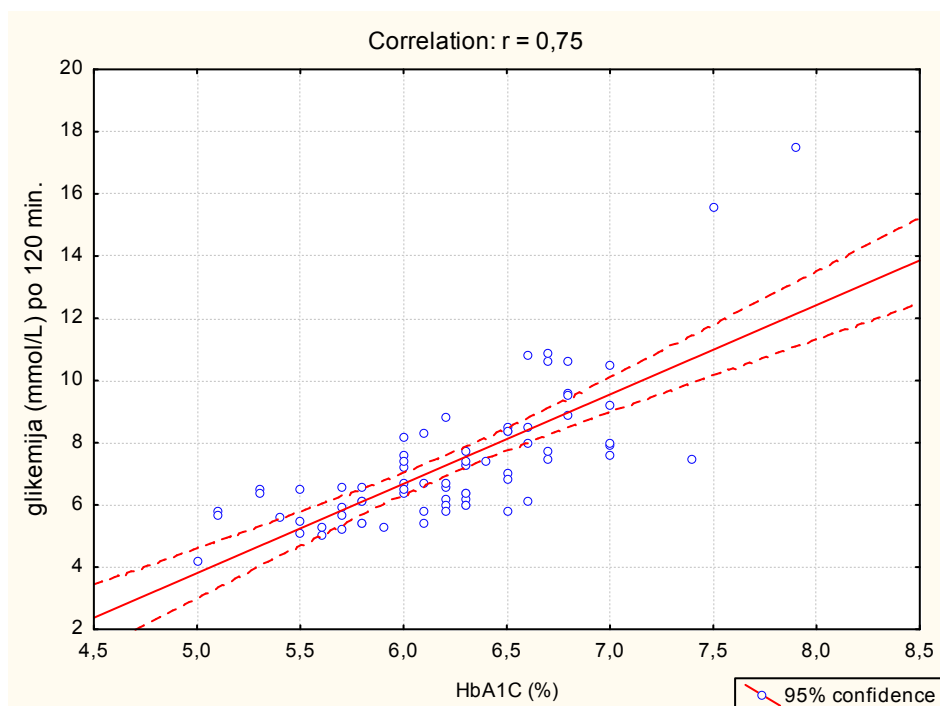
Слика 36. Корелација помеѓу HbA_{1c} и гликемија по 120 мин. кај мажите (постои многу јака позитивна корелација – $r = 0,84$)

Figure 36. Correlation between HbA_{1c} and glycemia after 120 min. in men (there is a very strong positive correlation - $r = 0.84$)



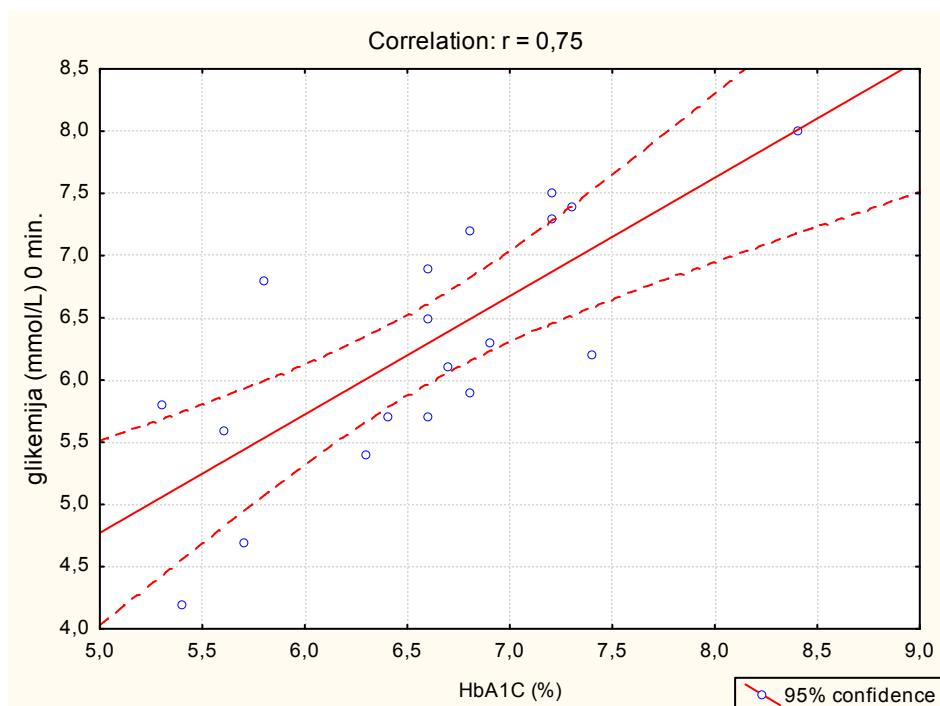
Слика 37. Корелација помеѓу HbA_{1c} и гликемија на гладно кај жените (постои средно јака позитивна корелација – $r = 0,51$)

Figure 37. The correlation between HbA_{1c} and fasting glucose in women (there is a medium strong positive correlation - $r = 0.51$)



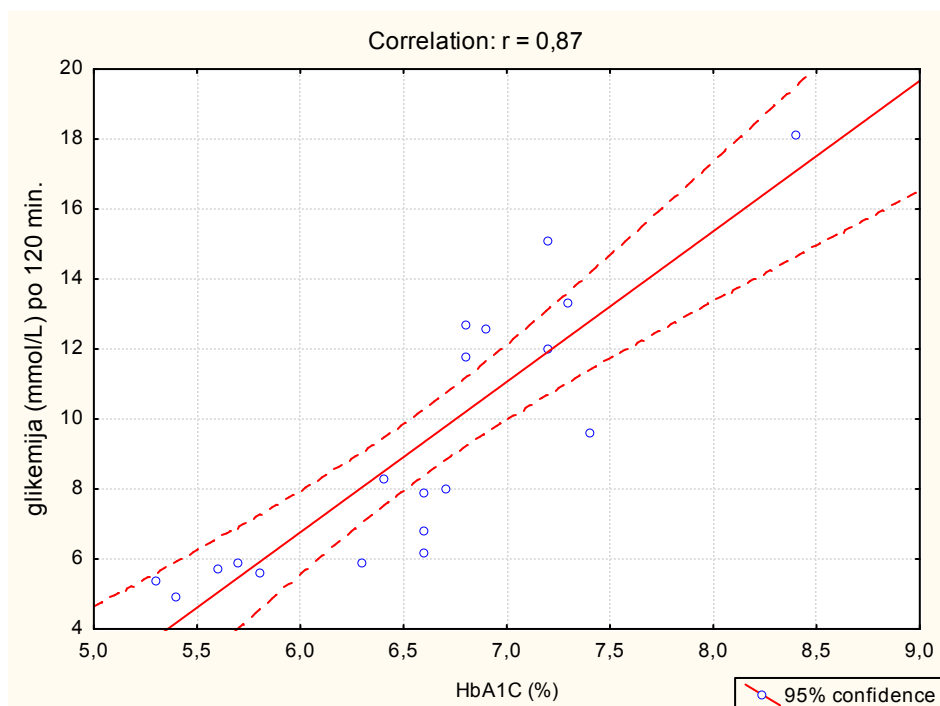
Слика 38. Корелација помеѓу HbA_{1c} и гликемија по 120 мин. кај жените (постои многу јака позитивна корелација – $r = 0,75$)

Figure 38. Correlation between HbA_{1c} and glycemia after 120 min. in women (there is a very strong positive correlation - $r = 0.75$)



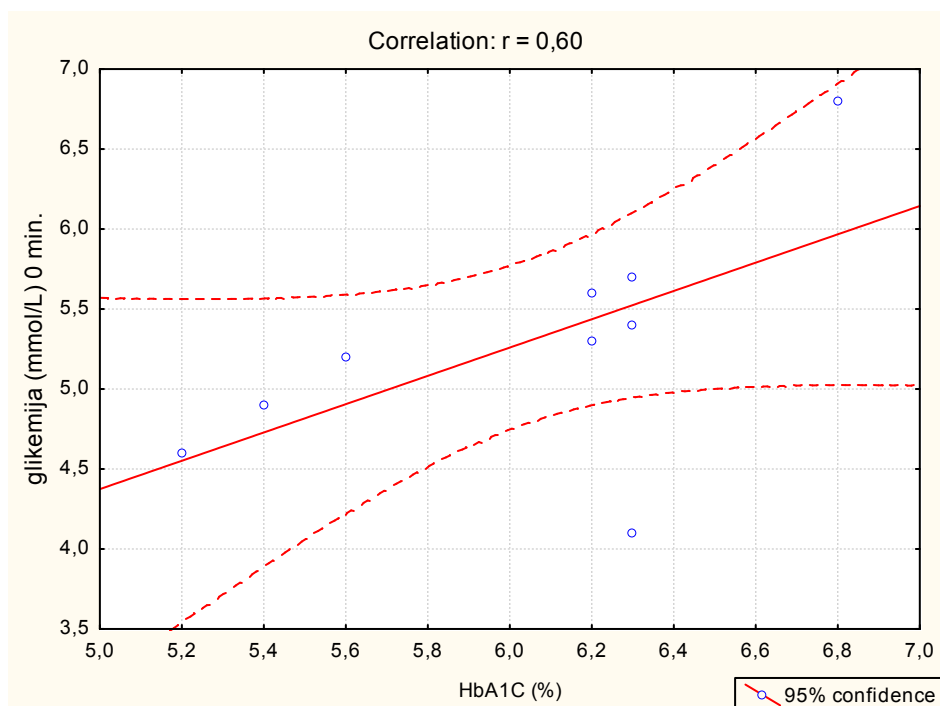
Слика 39. Корелација помеѓу HbA_{1c} и гликемија на гладно кај мажите со метаболически синдром (постои многу јака позитивна корелација – $r = 0,75$)

Figure 39. Correlation between HbA_{1c} and fasting glucose in men with metabolic syndrome (there is a very strong positive correlation - $r = 0.75$)



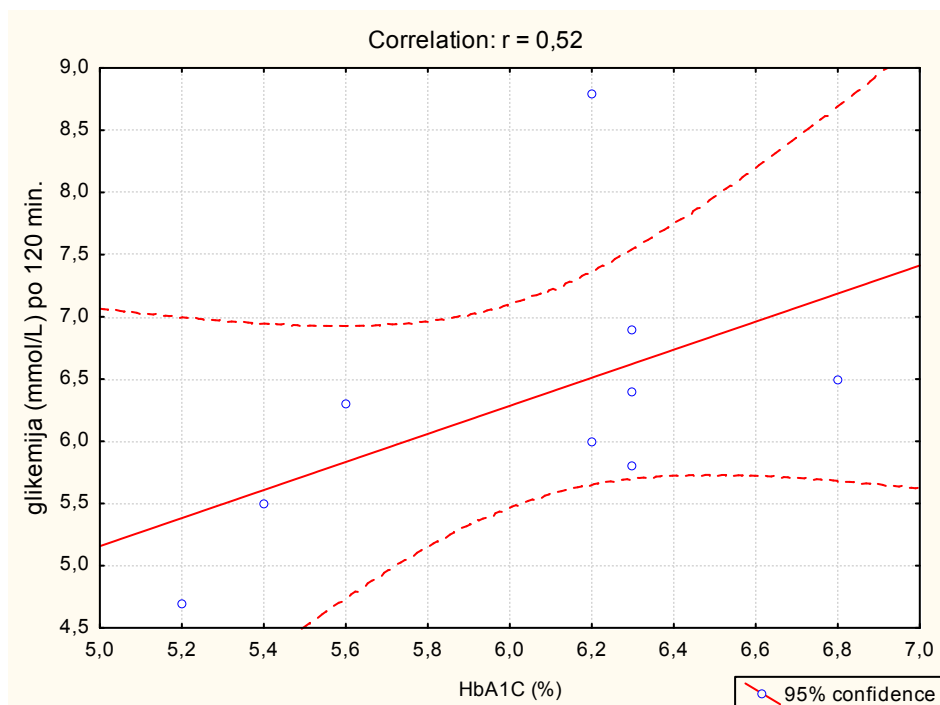
Слика 40. Корелација помеѓу HbA_{1c} и гликемија по 120 мин. кај мажи со метаболички синдром (постои многу јака позитивна корелација – $r = 0,87$)

Figure 40. Correlation between HbA_{1c} and glycemia after 120 min. in men with metabolic syndrome (there is a very strong positive correlation - $r = 0.87$)



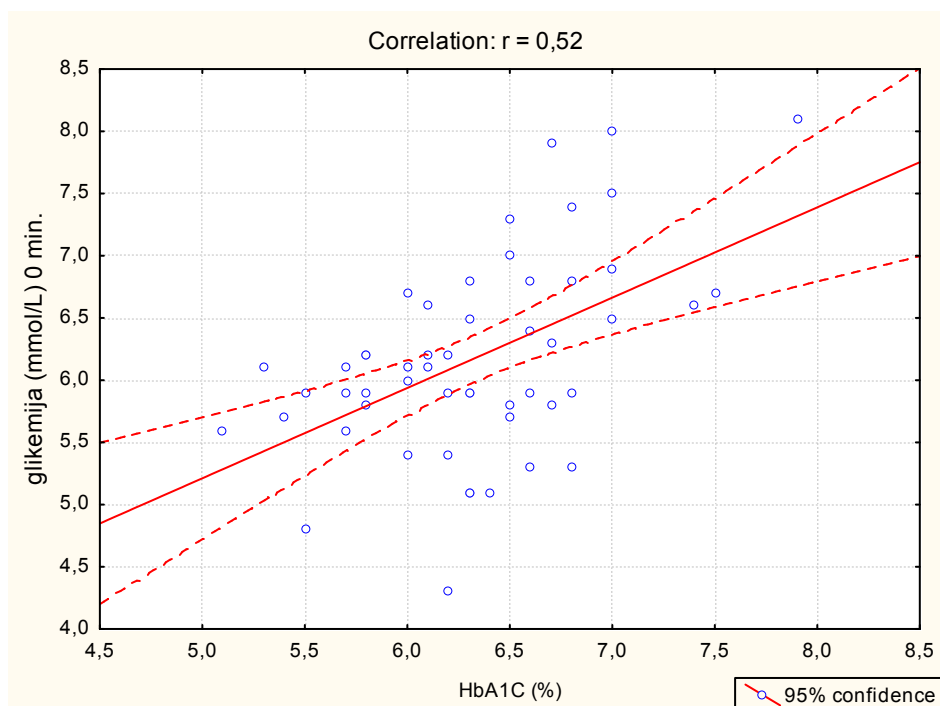
Слика 41. Корелација помеѓу HbA_{1c} и гликемија на гладно кај мажи без метаболички синдром (постои средно јака позитивна корелација – $r = 0,60$)

Figure 41. Correlation between HbA_{1c} and fasting glucose in men without metabolic syndrome (there is medium strong positive correlation - $r = 0.60$)

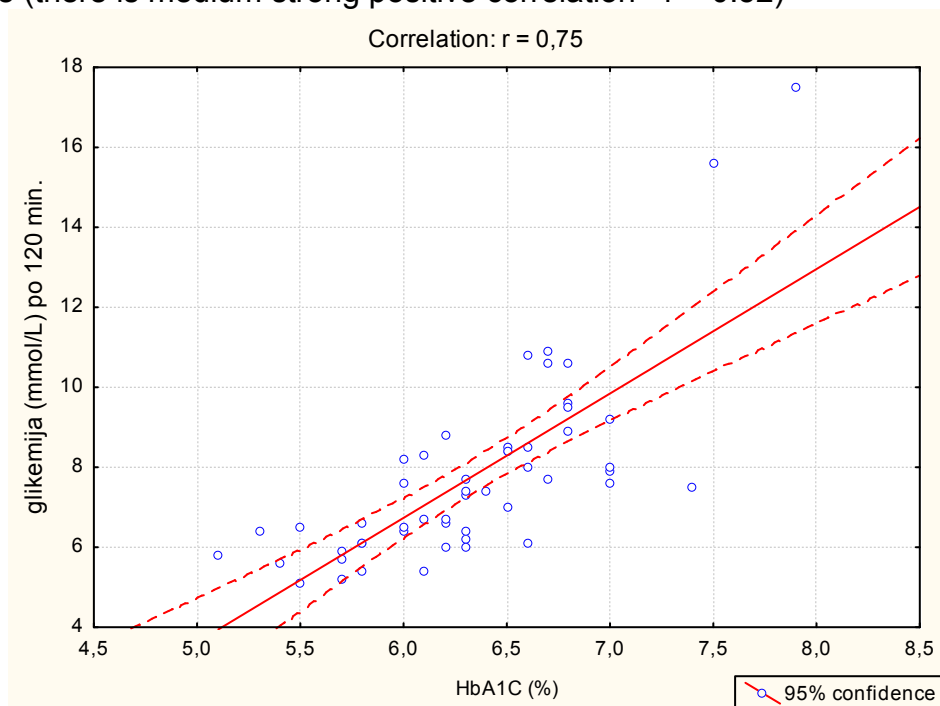


Слика 42. Корелација помеѓу HbA_{1c} и гликемија по 120 мин. кај мажи без метаболички синдром (постои средно јака позитивна корелација – $r = 0,52$)

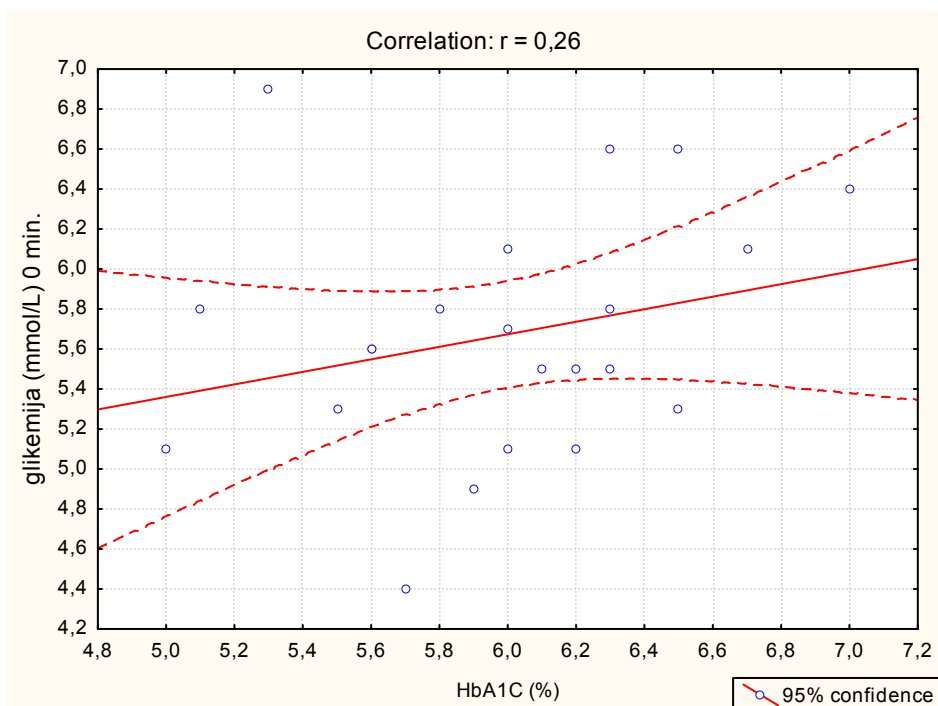
Figure 42. Correlation between HbA_{1c} and glucose after 120 min. in men without metabolic syndrome (there is medium strong positive correlation - $r = 0.52$)



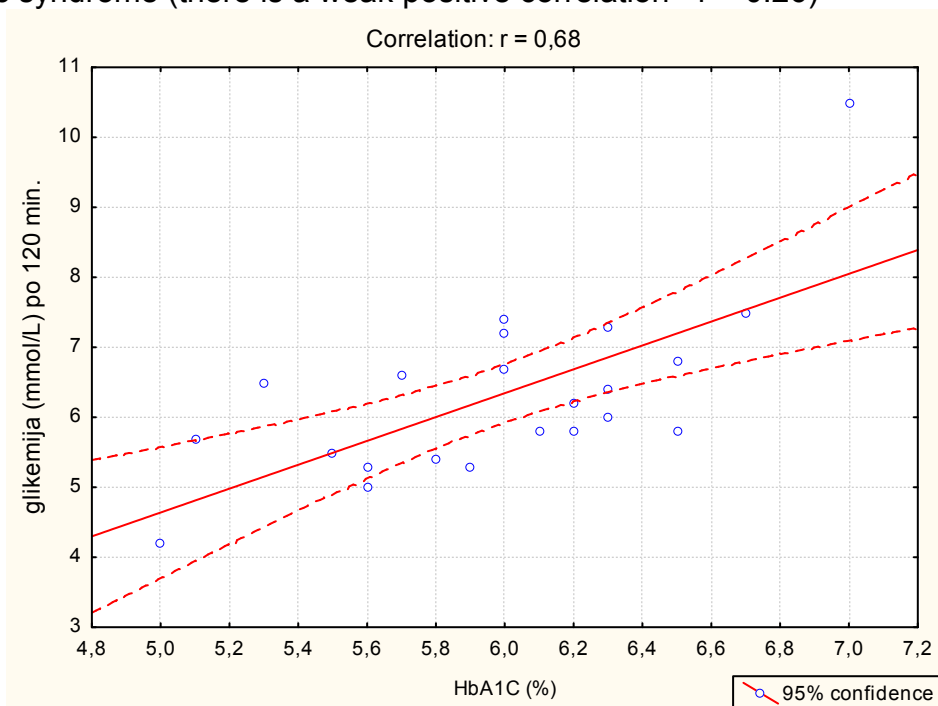
Слика 43. Корелација помеѓу HbA_{1c} и гликемија на гладно кај жени со метаболички синдром (постои средно јака позитивна корелација – $r = 0,52$)
 Figure 43. Correlation between HbA_{1c} and fasting glucose in women with metabolic syndrome (there is medium strong positive correlation - $r = 0.52$)



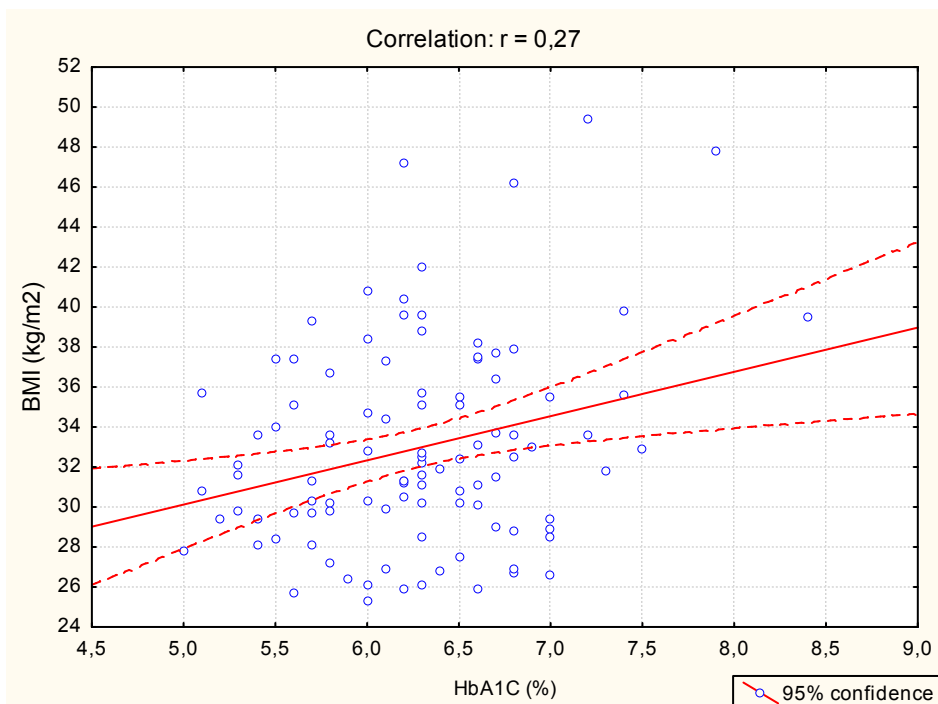
Слика 44. Корелација помеѓу HbA_{1c} и гликемија по 120 мин. кај жени со метаболички синдром (постои многу јака позитивна корелација – $r = 0,75$)
 Figure 44. The correlation between HbA_{1c} and glycemia after 120 min. in women with metabolic syndrome (there is a very strong positive correlation - $r = 0.75$)



Слика 45. Корелација помеѓу HbA_{1c} и гликемија на гладно кај жени без метаболички синдром (постои слаба позитивна корелација – $r = 0,26$)
 Figure 45. Correlation between HbA_{1c} and fasting glucose in women without metabolic syndrome (there is a weak positive correlation - $r = 0.26$)

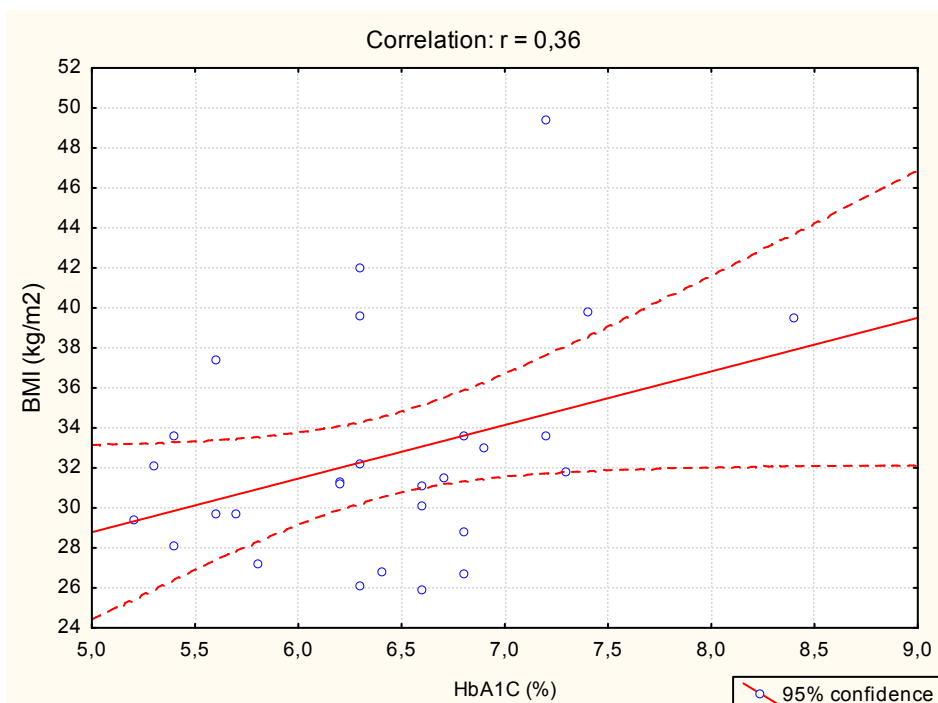


Слика 46. Корелација помеѓу HbA_{1c} и гликемија по 120 мин. кај жени без метаболички синдром (постои многу јака позитивна корелација – $r = 0,68$)
 Figure 46. Correlation between HbA_{1c} and glycemia after 120 min. in women without metabolic syndrome (there is a very strong positive correlation - $r = 0.68$)



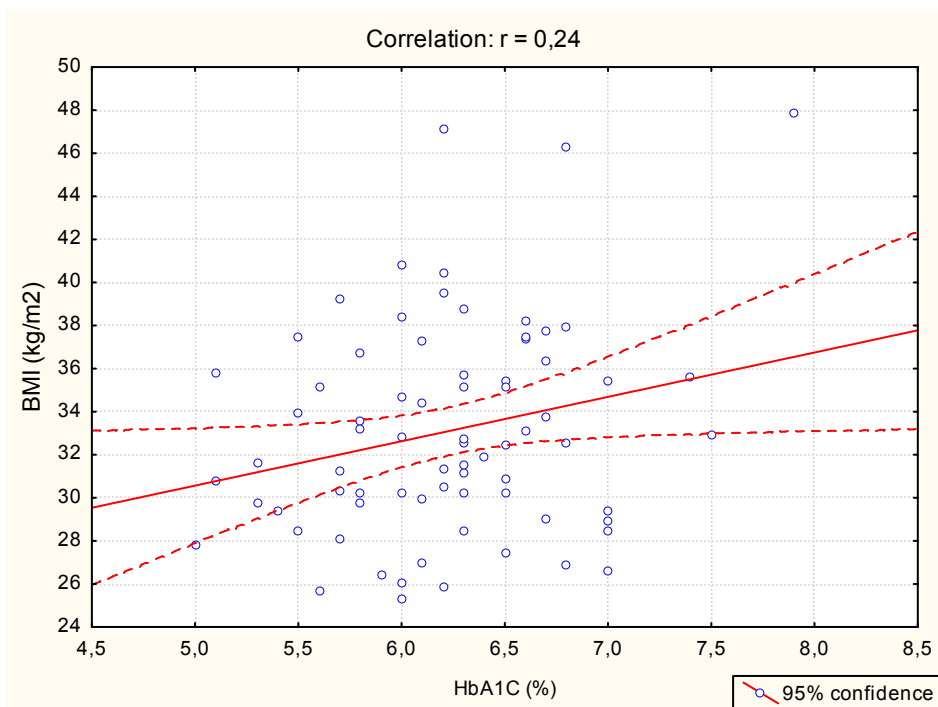
Слика 47. Корелација помеѓу HbA_{1c} и BMI кај вкупниот број испитаници (постои слаба до умерена позитивна корелација – $r = 0,27$)

Figure 47. Correlation between HbA_{1c} and BMI in the total number of participants (there is a weak to moderate positive correlation - $r = 0.27$)



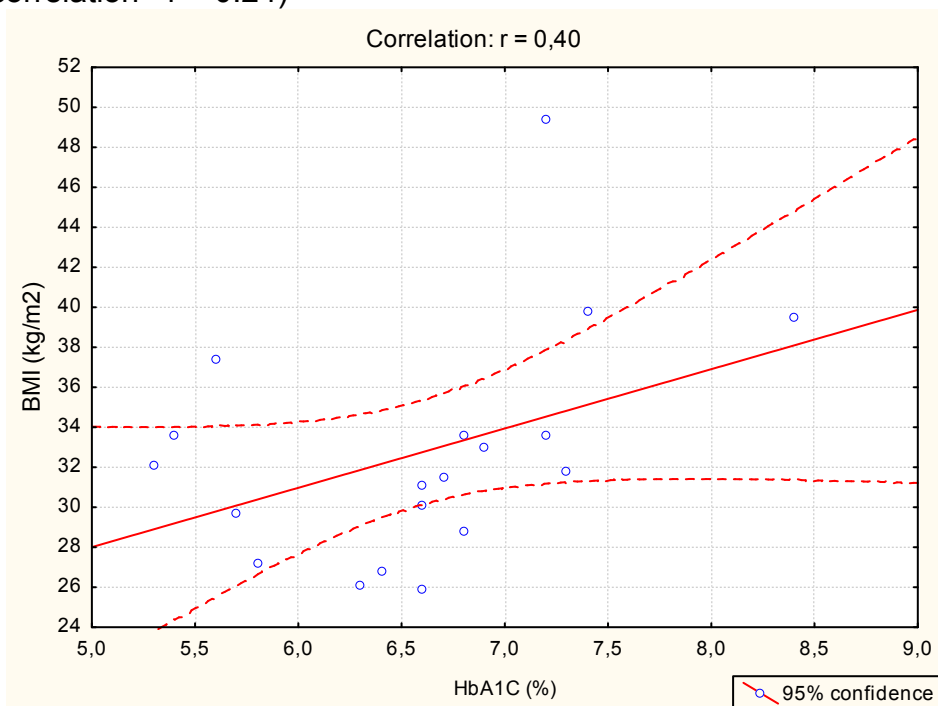
Слика 48. Корелација помеѓу HbA_{1c} и ИТТ кај мажите (постои умерена позитивна корелација – $r = 0,36$)

Figure 48. Correlation between HbA_{1c} and BMI in men (there is a moderate positive correlation - $r = 0.36$)



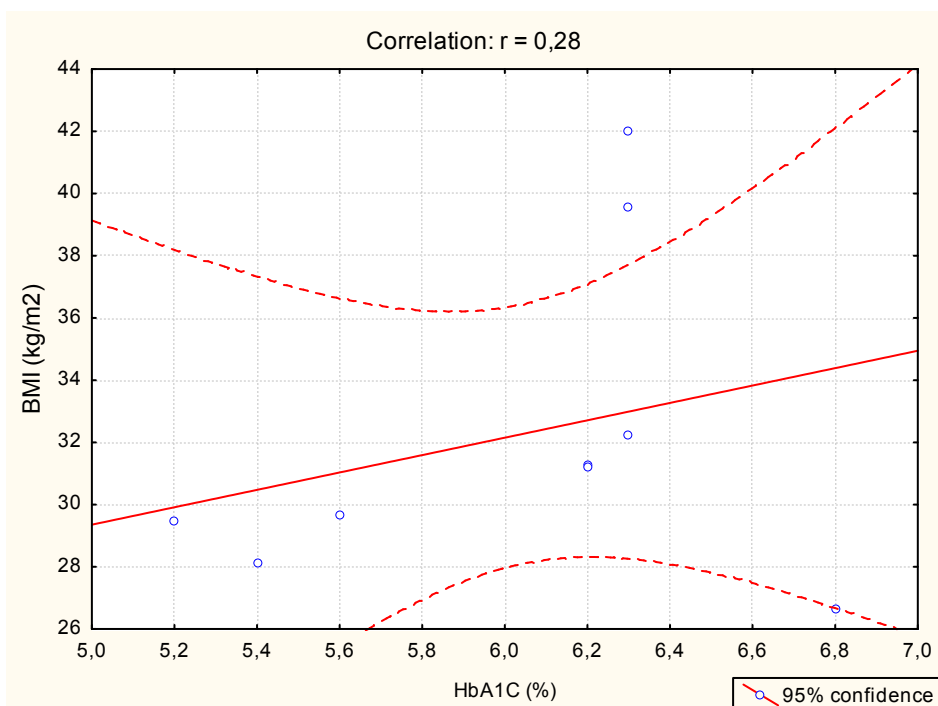
Слика 49. Корелација помеѓу HbA_{1c} и BMI кај жените (постои слаба позитивна корелација – $r = 0,24$)

Figure 49. The correlation between HbA_{1c} and BMI in women (there is a weak positive correlation - $r = 0.24$)



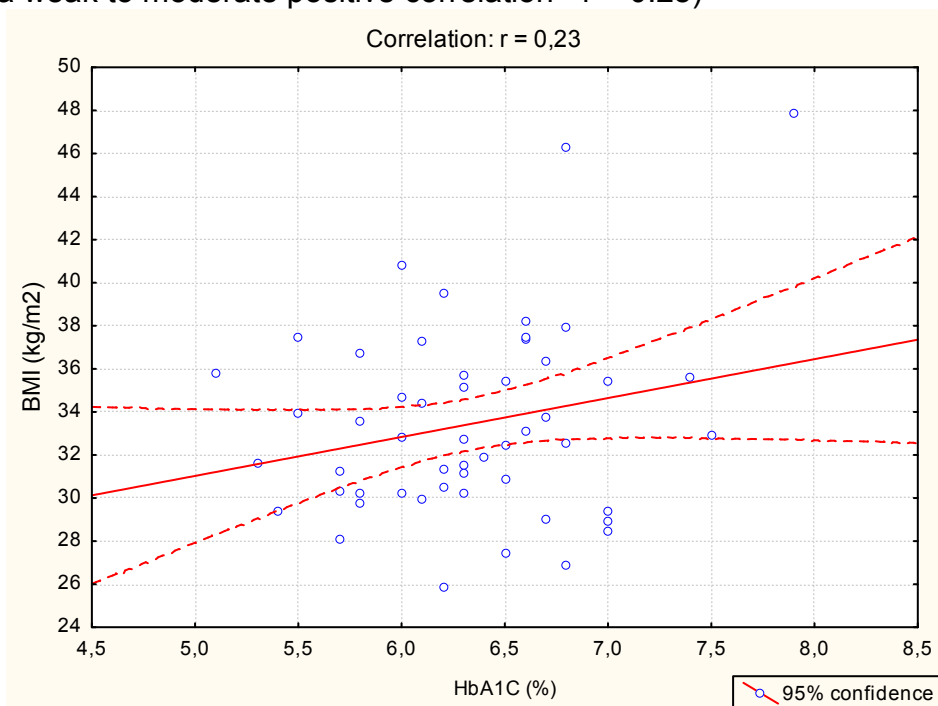
Слика 50. Корелација помеѓу HbA_{1c} и ИТТ кај мажи со метаболички синдром (постои умерена позитивна корелација – $r = 0,40$)

Figure 50. Correlation between HbA_{1c} and BMI in men with metabolic syndrome (there is a moderate positive correlation - $r = 0.40$)



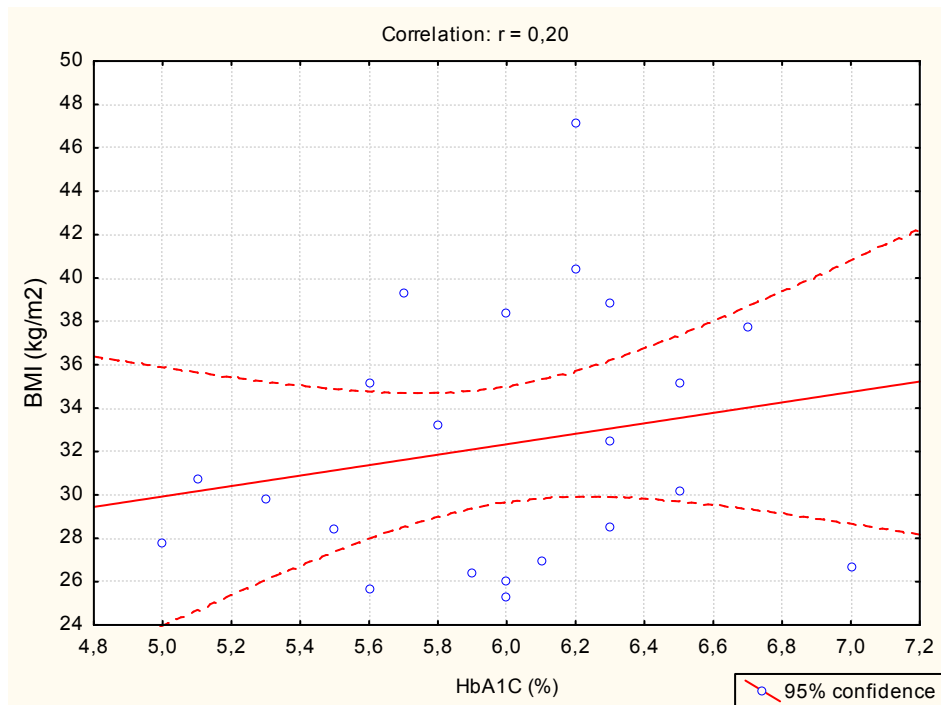
Слика 51. Корелација помеѓу HbA_{1c} и BMI кај мажи без метаболички синдром (постои слаба до умерена позитивна корелација – $r = 0,28$)

Figure 51. Correlation between HbA_{1c} and BMI in men without metabolic syndrome (there is a weak to moderate positive correlation - $r = 0,28$)



Слика 52. Корелација помеѓу HbA_{1c} и BMI кај жени со метаболички синдром (постои слаба позитивна корелација – $r = 0,23$)

Figure 52. Correlation between HbA_{1c} and BMI in women with metabolic syndrome (there is a weak positive correlation - $r = 0,23$)



Слика 53. Корелација помеѓу HbA_{1c} и ИТТ кај жени без метаболички синдром (постои слаба позитивна корелација – $r = 0,20$)

Figure 53. Correlation between HbA_{1c} and BMI with no metabolic syndrome (there is a weak positive correlation - $r = 0.20$)

8. Дискусија

Дијабетес мелитус тип 2 претставува заболување кое се јавува кај возрасните, вообичаено над 45 години, за разлика од тип 1 дијабетесот кој се јавува претежно кај младите. Затоа во нашето истражување испитаниците се на просечна возраст од $47,26 \pm 8,21$ години (таб. 12 и сл. 21), од кои 27,45% се мажи, а 72,55% се од женски пол (таб.11 и сл. 20).

Гојазноста е еден од водечките дијабетички фактори, за што сведочи фактот дека околу 60% од заболените дијабетичари се обезни. Обемот во половината е уште еден начин да се провери дистрибуцијата на телесните масти, особено на интраабдоминалните масти. Докажано е дека дијабетес тип 2 се јавува повеќе кај пациенти со андроиден тип на гојазност (јаболко облик) со зголемен обем на половината (>88 cm за жени и >102 cm кај мажи), отколку кај пациенти со гиноиден (круша облик) на гојазност. Кај 18 (64,29%) мажи и кај 67 (90,54%) жени кои беа вклучени во трудот беше нотирана абдоминална здебеленост. Постои статистички значајна разлика меѓу испитаниците во однос на абдоминалната здебеленост, односно, кај жените оваа појава е значајно поприсутна (Mann-Whitney U test: $Z = -3,159$, $p = 0,0015$) (таб. 13 и сл. 22).

Според препораките на Светската здравствена организација степенот на ухранетост се пресметува со користење на **индексот на телесната тежина – ИТТ или body mass index (BMI)**. Секое ИТТ ≥ 35 до 40 е тешка дебелина, ИТТ од ≥ 40 до 44,9 е морбидна дебелина, ИТТ од ≥ 45 до 50 е супердебелина. Според класификацијата на Светската здравствена организација, оптимална телесна маса е ИТТ меѓу 20 и 25. Просечниот ИТТ кај вкупниот број на нашите испитаници изнесуваше $32,93 \pm 5,04$. Мажите имаа просечен ИТТ од $32,55 \pm 5,46$, а кај жените беше пресметан просечен ИТТ од $33,08 \pm 4,91$, т.е. во однос на средните вредности на ИТТ, помеѓу мажите и жените не постои статистички значајна разлика (Mann-Whitney U test: $Z = -0,757$, $p = 0,4488$) (таб. 14 и сл. 23). Оттука, нашите испитаници, според класификацијата на ухранетост според ИТТ (BMI), по препораките на Светската здравствена организација, припаѓаат во групата со зголемена тежина (BMI = 25,0 – 29,9), 1 класа обезитас (BMI = 30,0 – 34,9) и 2 класа обезитас (BMI = 35,0 – 39,9).

Одредувањето на нивото на глюкоза во крвта е основен параметар за поставување дијагноза и проценка на контролата на дијабетесот. Пациентите кои ќе се тестираат не треба да јадат или пијат, освен вода, од 10-12 часа пред изведувањето на тестот. Нормалните вредности на гликемија наутро на празен stomак се движат во границите од 3.9-6.1 mmol/L. Нивото на глюкоза над 7,0 mmol/L или (126 mg/dL) укажува на присуство на дијабетес. Мерена на гладно, гликемијата кај вкупниот број испитаници изнесуваше просечно $6,0 \pm 0,84$ mmol/L. Мажите имаа просечно $5,95 \pm 1,02$, а кај жените гликемијата на гладно (0 min) изнесуваше просечно $6,02 \pm 0,77$, т.е. нашите испитаници имаа благо покачени вредности при мерењето на нивото на глюкоза на гладно. Во однос на средните вредности на гликемијата измерена на гладно, помеѓу мажите и жените не постои статистички значајна разлика. (Student t - test: $t = -0,350$, $p = 0,7265$) (таб. 15 и сл. 24).

Орален глюкоза толеранс тест служи за детекција на дијабетес мелитус или нарушена толеранција на глюкоза. Тестот трае два часа, земањето на првиот примерок на крв е наутро, на празен stomак, а потоа на пациентот му се дава 75 g глюкоза, растворена во околу 300 mL вода и по 120 минути повторно се зема крв за анализа. Мерена по 120 мин од ОГТТ (OGTT), гликемијата кај вкупниот број испитаници изнесуваше просечно $7,59 \pm 2,62$ mmol/L. Мажите имаа просечно $8,31 \pm 3,5$ mmol/L, а кај жените гликемијата изнесуваше просечно $7,32 \pm 2,17$ mmol/L. Во однос на гликемијата измерена по 120 мин. од OGTT, помеѓу мажите и жените не постои статистички значајна разлика. (Mann-Whitney U test: $Z = 0,494$, $p = 0,6207$) (таб. 16 и сл. 25). Според резултатите има покачување на вредностите на глюкоза, особено кај мажите, што укажува на нарушена глюкозна толеранција или дијабетес мелитус тип 2.

Во текот на последните две децении, на основа на резултатите на голем број истражувања, широко е прифатен ставот дека е неопходно да се постигне и да се одржува стриктна метаболичка контрола на концентрацијата на глюкоза, за да се спречи појавата на хронични компликации од дијабетесот. Посебно значење има одредувањето на **гликозилираниот хемоглобин HbA_{1c}**, т.е. фракција на хемоглобин која неензимски се гликозилира. Критериумот за дијагноза на дијабетес или промена на терапијата (на пример, кај дијабетес

мелитус тип 2 од орални агенси на инсулинска терапија) е $HbA_{1c} \geq 6,5\%$. Кај здрави луѓе уделот на HbA_{1c} изнесува 4-6%. HbA_{1c} (%) кај вкупниот број на испитаници изнесуваше просечно $6,27 \pm 0,62 \%$. Мажите имаа просечно $6,4 \pm 0,74 \%$, а кај жените HbA_{1c} изнесуваше просечно $6,22 \pm 0,57\%$. Анализата покажа дека во однос на HbA_{1c} (%), помеѓу мажите и жените кои беа вклучени во истражувањето не постои статистички значајна разлика. (Student t - test: $t = 1,313$, $p = 0,1918$) (таб. 17 и сл. 26).

Метаболически синдром или синдром X се термини кои имаат цел да објаснат ентитет кој се карактеризира со метаболни нарушувања, во чиј склоп се среќава и висок крвен притисок, инсулинска резистенција, дислипидемија - низок ХДЛ (HDL), високи триглицериди, централна обезност и прогресираща коронарна артериска болест.

Според Националниот холестерол едукациски програм - Третман панел 3 (National Cholesterol Education Program – NCEP) **покачените триглицериди** се критериум за метаболически синдром кај пациенти со ризик за кардиоваскуларни заболувања и тоа: триглицериди и кај мажи и жени над $1,7 \text{ mmol/L}$.

Триглицеридите кај вкупниот број испитаници изнесуваа просечно $2,03 \pm 1,61 \text{ mmol/L}$. Мажите имаа просечно $2,82 \pm 2,58 \text{ mmol/L}$, а жените $1,73 \pm 0,89 \text{ mmol/L}$. Во однос на триглицеридите вредностите кај мажите се повисоки, но разликата не е статистички значајна, (Mann-Whitney U test: $Z = 1,867$, $p = 0,0619$) (таб. 18 и сл. 27). Според резултатите и кај мажите и кај жените се гледа зголемување на нормалните вредности на триглицеридите, т.е. тие се над $1,7 \text{ mmol/L}$, особено кај машките испитаници.

Кај пациентите со тип 2 дијабетес, особено кај обезните пациенти, има покачување на вкупниот холестерол во крвта. ХДЛ (HDL) пак, од друга страна кај овие случаи е намален што уште повеќе го зголемува ризикот за кардиоваскуларни заболувања. Според Националниот холестерол едукациски програм - Третман панел 3 (National Cholesterol Education Program – NCEP) **одредувањето на HDL холестеролот** е критериум за метаболически синдром кај пациенти со ризик за кардиоваскуларни заболувања и тоа: кај жени

HDL-холестерол <1.3 mmol/L, а кај мажи HDL-холестерол <1.0 mmol/L. HDL кај вкупниот број испитаници изнесуваше просечно $1,09 \pm 0,25$ mmol/L. Мажите имаа просечно $1,06 \pm 0,30$ mmol/L а жените $1,09 \pm 0,23$ mmol/L. Во однос на ХДЛ (HDL) не постои статистички значајна разлика помеѓу мажите и жените кои беа вклучени во истражувањето (Mann-Whitney U test: $Z = -0,926$, $p = 0,3544$) (таб. 19 и сл. 28).

Кај испитаниците беше регистрирана и хипертензија, т.е. кај 17 (60,7%) мажи и кај 42 (56,8%) жени. Не постои статистички значајна разлика во однос на НТА помеѓу мажите и жените (Mann-Whitney U test: $Z = 0,307$, $p = 0,7585$) (таб. 21 и сл.30).

Кај 18 (64,3%) мажи и кај 48 (64,8%) жени беше регистрирана хиперлипидемија, додека за 2 (2,8%) жени нема податок. Не постои статистички значајна разлика во однос на присуството на хиперлипидемија помеѓу мажите и жените (Mann-Whitney U test: $Z = -0,3899$, $p = 0,6965$) (таб. 22 и сл.31).

Според нашите испитувања, дури кај 19 (67,9%) мажи и кај 52 (70,3%) жени беше регистрирано, односно, дијагностицирано постоење на метаболичен синдром. Кај нашите испитаници не постои статистички значајна разлика во однос на присуството на метаболичниот синдром помеѓу мажите и жените (Mann-Whitney U test: $Z = -0,1874$, $p = 0,8513$) (таб. 23 и сл. 32).

Наследните фактори, исто така, играат главна улога во појавата на дијабетесот кај одредени индивидуи. Склоноста за дијабетес се пренесува директно на потомците, но појавата на болеста може да зависи и од други фактори во текот на животот (поради тоа шеќерната болест не се јавува задолжително кај сите потомци на заболените). Кај 21 (75,0%) маж и кај 43 (58,1%) жени кои беа вклучени во трудот, беше регистрирана позитивна фамилијарна анамнеза, односно, постоење дијабет во фамилијата. Не постои статистички значајна разлика во однос на фамилијарната анамнеза помеѓу мажите и жените (Mann-Whitney U test: $Z = 1,312$ $p = 0,1894$) (таб. 20 и сл. 29).

Како ризик-фактор за појава на дијабетес тип 2 кај жените се претходни бремености со плод тежок повеќе од 5,5 kg. Во однос на опстетриската анамнеза, 19 (25,67%) жени потврдиле раѓање на крупен плод, односно, дете со ТТ над 4 кг, 49 (66,22%) негирале, а 6 (8,11%) жени не дале податок за овој параметар.

Во текот на последните години одредувањето на HbA_{1c} се користи за утврдување на поврзаноста на хипергликемијата и ризикот од појава на хронични компликации на дијабетесот. На основа на добиените резултати за HbA_{1c}, може да се процени просечната концентрација на глюкоза во последните 6-8 недели (просечна гликемија).

Според нашите испитувања во врска со гликозилираниот хемоглобин е утврдено дека:

- Постои средно јака позитивна корелација – $r = 0,59$, помеѓу HbA_{1c} и гликемија на гладно кај вкупниот број испитаници (сл. 33);
- Постои многу јака позитивна корелација – $r = 0,79$, помеѓу HbA_{1c} и гликемија по 120 мин. кај вкупниот број испитаници (сл. 34);
- Постои многу јака позитивна корелација – $r = 0,76$, помеѓу HbA_{1c} и гликемија на гладно кај мажите (сл. 35);
- Постои многу јака позитивна корелација – $r = 0,84$, помеѓу HbA_{1c} и гликемија по 120 мин. кај мажите (сл. 36);
- Постои средно јака позитивна корелација – $r = 0,51$, помеѓу HbA_{1c} и гликемија на гладно кај жените (сл. 37);
- Постои многу јака позитивна корелација – $r = 0,75$, помеѓу HbA_{1c} и гликемија по 120 мин. кај жените (сл. 38);
- Постои многу јака позитивна корелација – $r = 0,75$, помеѓу HbA_{1c} и гликемија на гладно кај мажите со метаболичен синдром (сл. 39);
- Постои многу јака позитивна корелација – $r = 0,87$, помеѓу HbA_{1c} и гликемија по 120 мин кај мажи со метаболичен синдром (сл. 40);
- Постои средно јака позитивна корелација – $r = 0,60$, помеѓу HbA_{1c} и гликемија на гладно кај мажи без метаболичен синдром (сл. 41);

- Постои средно јака позитивна корелација – $r = 0,52$, помеѓу HbA_{1c} и гликемија по 120 мин. кај мажи без метаболичен синдром (сл. 42);
- Постои средно јака позитивна корелација – $r = 0,52$, помеѓу HbA_{1c} и гликемија на гладно кај жени со метаболичен синдром (сл. 43);
- Постои многу јака позитивна корелација – $r = 0,75$, помеѓу HbA_{1c} и гликемија по 120 мин. кај жени со метаболичен синдром (сл. 44);
- Постои слаба позитивна корелација – $r = 0,26$, помеѓу HbA_{1c} и гликемија на гладно кај жени без метаболичен синдром (сл. 45);
- Постои многу јака позитивна корелација – $r = 0,68$, помеѓу HbA_{1c} и гликемија по 120 мин. кај жени без метаболичен синдром (сл. 46);
- Постои слаба до умерена позитивна корелација – $r = 0,27$, помеѓу HbA_{1c} и ИТТ кај вкупниот број испитаници (сл.47);
- Постои умерена позитивна корелација – $r = 0,36$, помеѓу HbA_{1c} и ИТТ кај мажите (сл. 48);
- Постои слаба позитивна корелација – $r = 0,24$, помеѓу HbA_{1c} и ИТТ кај жени (сл. 49);
- Постои умерена позитивна корелација – $r = 0,40$, помеѓу HbA_{1c} и ИТТ кај мажи со метаболичен синдром (сл. 50);
- Постои слаба до умерена позитивна корелација – $r = 0,28$, помеѓу HbA_{1c} и BMI кај мажи без метаболичен синдром (сл. 51);
- Постои слаба позитивна корелација – $r = 0,23$, помеѓу HbA_{1c} и ИТТ кај жени со метаболичен синдром (сл. 52);
- Постои слаба позитивна корелација – $r = 0,20$, помеѓу HbA_{1c} и ИТТ кај жени без метаболичен синдром (сл. 53).

Оттука може да се каже дека постои најсилна корелација помеѓу вредностите на HbA_{1c} и гликемија по 120 мин. кај мажи со метаболичен синдром, каде $r = 0,87$ (сл. 40), а најслаба корелација помеѓу HbA_{1c} и BMI кај жени без метаболичен синдром, каде $r = 0,20$ (сл. 53).

Вклучувањето на HbA_{1c} ($\geq 6.5\%$) како критериум за дијагностицирање на дијабетес мелитус тип 2 во нашето испитување, при што од вкупно 102

пациенти кои беа вклучени во изработката на овој труд кај 6 (5,88%) мажи и 19(18,63%) жени или вкупно 25(24,51%) од вкупниот број пациенти, ни овозможи рано дијагностицирање на дијабетес мелитус тип 2, кај пациенти кај кои гликемиите на гладно и 2 часа по оптоварување во тек на ОГТТ не ги достигнаа дијагностичките критериуми.

Од вкупниот број пациенти од кои 28 мажи, вклучени во овој труд од оние со метаболически синдром 19 (67,9%), кај 5 (26,32%) и од оние без метаболически синдром 9 (32,1%), кај 1(11,1%) HbA1c ни овозможи рано дијагностицирање на дијабетес мелитус тип 2.

Од вкупниот број пациенти од кои 74 жени, вклучени во овој труд од оние со метаболически синдром 52 (70,3%), кај 15 (28,84%) и од оние без метаболически синдром 22 (29,7%), кај 4 (18,2%) HbA1c ни овозможи рано дијагностицирање на дијабетес мелитус тип 2.

Според сето ова може да донесеме заклучок дека покрај големиот удел на HbA1c, исто така и метаболическиот синдром има удел во дијагностицирањето на дијабетес мелитус тип 2.

ЗАКЛУЧОК

Дијабетес мелитус тип 2 или порано познат како неинсулинозависен дијабетес мелитус е метаболичко нарушување кое се карактеризира со високо ниво на глукоза во крвта поради инсулинска резистенција или релативна инсулинска дефициенција.

Преваленцата на дијабетес мелитус тип 2 е тесно поврзана со појавата на гојазноста. Заболениите од тип 2 дијабетес претставуваат околу 90% од сите заболени од дијабетес. На зголемувањето на појавата на дијабетес тип 2 најголемо влијание има современиот „западен“ начин на живот кој се карактеризира со зголемен внес на калории и масти во исхраната, гојазност, седечки начин на живот (намалена физичка активност), стресен живот, лоши навики (пушење), итн. Различната зачестеност на дијабетесот меѓу половите се објаснува со различниот степен на физичка активност и навики во исхраната меѓу половите. На појавата на овој облик на дијабетес значајна улога има и генетската предиспозиција.

Според препораките на Светската здравствена организација степенот на ухранетост се пресметува со користење на индексот на телесната тежина – ИТТ или body mass index (BMI). Тој е математичка формула која е во корелација со телесните масти и претставува однос на телесната тежина во килограми со висината на телото изразена во метри квадратни.

$$\text{ИТТ} = \frac{\text{маса (kg)}}{\text{висина (m}^2\text{)}}$$

Класичните симптоми како што се полиурија, жед, поматување на видот, парестезија, слабост се манифестации на хипергликемијата и хиперосмотската диуреза и се присутни и кај тип 1 и кај тип 2 дијабетесот, меѓутоа кај тип 2 ретко се појавуваат на почетокот на болеста.

Поголемиот број пациенти имаат подмолен почеток на болеста, кој може да биде асимптоматски со години, особено кај гојазни пациенти, каде болеста се открива случајно при рутински анализи.

Тип 2 дијабетесот поради асимптоматскиот почеток е тешко да се дијагностицира и затоа лицата кои подолго време боледуваат од шеќерна болест имаат зголемен ризик од појава на хронични компликации како последица од нерегулираниот шеќер во крвта.

За да се потврди дијагноза за дијабетес тип 2 постојат неколку начини. Првиот е мерење гликемија на гладно (подразбира да не се прима храна во текот на 10-12 часа пред мерењето). Друг начин е мерење гликемија во кое било време во текот на денот без оглед на тоа кога сте јаделе (т.н. рандом гликемија). Доколку вредностите со овие две методи се нормални се применува и орален глюкоза толеранс тест - ОГТТ кој е сигурна метода за дијагноза на дијабет.

За дијагностицирање на дијабетес се користи и гликозилиран HbA_{1c} . Преку него се проценува просечната концентрација на глюкоза во крвта за период од 2-3 месеци наназад. HbA_{1c} настанува кога ќе се поврзе хемоглобинот со глюкозата во крвта. Колку повеќе глюкоза има во крвта, толку повеќе ќе има и HbA_{1c} . Колку се повисоки вредностите за HbA_{1c} , толку е и поголем ризикот за развивање на компликации од дијабетесот.

При истражувањето на овој труд, нашите испитаници, според класификацијата на ухранетост според ИТТ (BMI), по препораките на Светската здравствена организација, припаѓаат во групата со зголемена тежина ($BMI = 25,0 - 29,9$), 1 класа безитас ($BMI = 30,0 - 34,9$) и 2 класа безитас ($BMI = 35,0 - 39,9$). Тие имаа имаа благо покачени вредности при мерењето на нивото на глюкоза на гладно, а покачување на вредностите на глюкоза имаше и при оралниот глюкоза толеранс тест.

Нашите испитаници имаат и покачени вредности за HbA_{1c} .

Според нашите испитувања, дури кај 19 (67,9%) мажи и кај 52 (70,3 %) жени беше регистрирано, односно, дијагностицирано, постоење на метаболички синдром.

Според нашите испитувања во врска со гликолизираниот хемоглобин е утврдено дека постои најсилна корелација помеѓу вредностите на HbA_{1c} и гликемија по 120 мин. кај мажи со метаболичен синдром, каде $r = 0,87$, а најслаба корелација помеѓу HbA_{1c} и BMI кај жени без метаболичен синдром, каде $r = 0,20$.

Кај 25 од нашите испитаници HbA_{1c} ни помогна во рано дијагностицирање на дијабетес мелитус тип 2, кај пациенти кои не би биле детектирани со помош само на ОГТТ, од кои кај 5 мажи и 15 жени со дијагностициран метаболичен синдром и 1 маж и 4 жени без дијагностициран метаболичен синдром.

КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Артур Ц. Гајтон М. Д, Џон Е. Хал Ф. Д (Arthur C. Guyton M.D, John E. Hall Ph.D): *Медицинска физиологија*, IX издание („Современа администрација“ Београд, 1999).
2. Проф. д-р Лазар Лепшановић, проф. д-р Теодор Ковач: *Историја на шеќерната болест*, списание „Ме-Диј“, број 30, 2009. година, стр. 28-30, ISBN 1451-446X.
3. С. Стефановић и соработниците (1980): *Специјална клиничка физиологија*, III издание, Белград-Загреб „Медицинска книга“.
4. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, et al.(2002) Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 40:937–943.
5. American Diabetes, Association (2005). "Diagnosis and classification of diabetes mellitus". *Diabetes Care.* 28 Suppl 1: S37–42.
6. American Diabetes Association (2009) *Intensive Diabetes Management*. Alexandria, VA, American Diabetes Association.
7. American Diabetes Asociation (2008) *Medical Management of Type 2 Diabetes*. Alexandria, VA, American Diabetes Association.
8. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA (1922) "Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus".
9. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. (2007). "Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab)". *Circulation* 116 (2): 151–7.
10. Cole TG, Klotzsch SG, McNamara J. (1997) Measurment of triglyceride concentracion. In: Rifai N, Warnik GR, Dominiczak MH, eds. *Handbook of lipoprotein testing*. Washington: AACC Press. p.115-26.
11. Dobson, M. (1776). "Nature of the urine in diabetes". *Medical Observations and Inquiries* 5: 298–310.
12. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997). *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*; **20**: 1183–1197.

13. Herder, C, Roden, M (2011). "Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance". *European journal of clinical investigation* 41 Том (број 6): стр. 679.–692.
14. Himsworth (1936). "Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types". *Lancet*: 127–130.
15. International Expert, Committee (2009). "International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes". *Diabetes Care* том 32 (број 7): стр. 1327–1334.
16. Kumar, Vinay; Fausto, Nelson; Abbas, Abul K.; Cotran, Ramzi S. ; Robbins, Stanley L. (2005). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 7 издание, стр. 1194.–1195., Philadelphia, Pa.: Saunders. ISBN 0-7216-0187-1.
17. Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, et al. (2010) *Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study*. *J Clin Endocrinol Metab*; **95**: 2832–2835.
18. Lothar Thomas, (1998). *Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results*, TH-Books. Frankfurt/Main, Germany. ISBN 3-9805215-4-0.
19. Shoback, edited by David G. Gardner, Dolores (2011). *Greenspan's basic & clinical endocrinology*, 9. издание, поглавје 17., New York: McGraw-Hill Medical. ISBN 0-07-162243-8.
20. Shobha S. Rao, Phillip Disraeli, Tamara McGregor (15 April 2004). "Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose". *American Family Physician* 69 (8): 1961.
21. Patlak M: "New weapons to combat an ancient disease: treating diabetes", 2002.
22. Recommendation of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
23. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. (2010) *Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults*. *N Engl J Med*; **362**: 800–811.

24. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. (2002) *Circulation*; 106: 3143–3421.
25. Von Mehring J, Minkowski O. (1890). "Diabetes mellitus nach pankreasextirpation". *Arch Exp Pathol Pharmacol* 26: 371-387.
26. Williams textbook of endocrinology., 12. издание, стр. 1371.–1435., Philadelphia: Elsevier/Saunders. ISBN 978-1-4377-0324-5.
27. https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/techdocs?docname=/cis/BAOSR6x95/%25%25/EN_HDL-CHOLESTEROL.pdf. Преземено на 30 септември 2013 година.
28. <http://www.biolabo.fr/biolabo/pdfs/noticesE/biochimieE/90406%20AT%20HDL%20direct.pdf>. Преземено на 30 септември 2013 година.
29. <http://www.diabeta.net/sta-je-secerna-bolest/uzroci-nastajanja>. Преземено на 9 септември 2013 година.
30. <http://www.diabeta.net/>. Преземено на 27 септември 2013 година.
31. http://www.dzbijeljina.com/skripte/plugins/imagemanager/files/novosti/ORALNI_GLUKOZA_TOLERANS_TEST.doc. Преземено на 28 септември 2013 година. www.femina.mk/здравје/заболувања/дијабетес-типови-симптоми-ризик-фактори. Преземено на 5 септември 2013 година.
32. <http://ketinecovska.blogspot.com/>. Преземено на 24 септември 2013 година.
33. http://www.rak.mk/index.php?option=com_content&view=article&id=739-dijabet&catid=411-pankreas-opsto&Itemid=314. Преземено на 2 септември 2013 година.
34. http://www.rak.mk/index.php?option=com_content&view=article&id=2097:dijabet&catid=395:preporaki-tretmani&Itemid=590. Преземено на 7 септември 2013 година.
35. <http://sh.wikipedia.org/wiki/Dijabetes>. Преземено на 27 септември 2013 година.
36. http://www.sekisuidiagnostics.com/pdf/Gen_HDLU_6121_PI.pdf. Преземено на 30 септември 2013 година.

37. supa.pharmacy.bg.ac.rs/assets/9528, Преземено на 29 септември 2013 година.
38. <http://mk.wikipedia.org/wiki/Дебелина>. Преземено на 22 септември 2013 година.
39. http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index2.html. Преземено на 18 септември 2013 година.
40. <http://www.zazdravje.com.mk/дијабетес-мелитус-и-улцерации-на-стапалата-дијабетично-стапало>. Преземено на 26 септември 2013 година.
41. <http://www.zazdravje.com.mk/гестациски-дијабет-1>. Преземено на 19 септември 2013 година.